PARIJS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1972

# THÈSE

Nº 107

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

SEGAL Jacques, Henri, Stan

Né le 1/5/1945 à La Tronche (38700)

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE*

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES POST-OPERATOIRES PRECOCES EN APPARENCE PRIMITIFS DE L'ADULTE

( A propos de douze cas)

**Président : Monsieur J. DUBRISAY Professeur**

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1972 **THÈSE** N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

SEGAL Jacques, Henri, Stan

Né le 1/5/1945 à La Tronche (38700)

*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE*

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES POST-OPERATOIRES PRECOCES EN APPARENCE PRIMITIFS DE L'ADULTE

( A propos de douze cas)

**Président : Monsieur J. DUBRISAY Professeur**

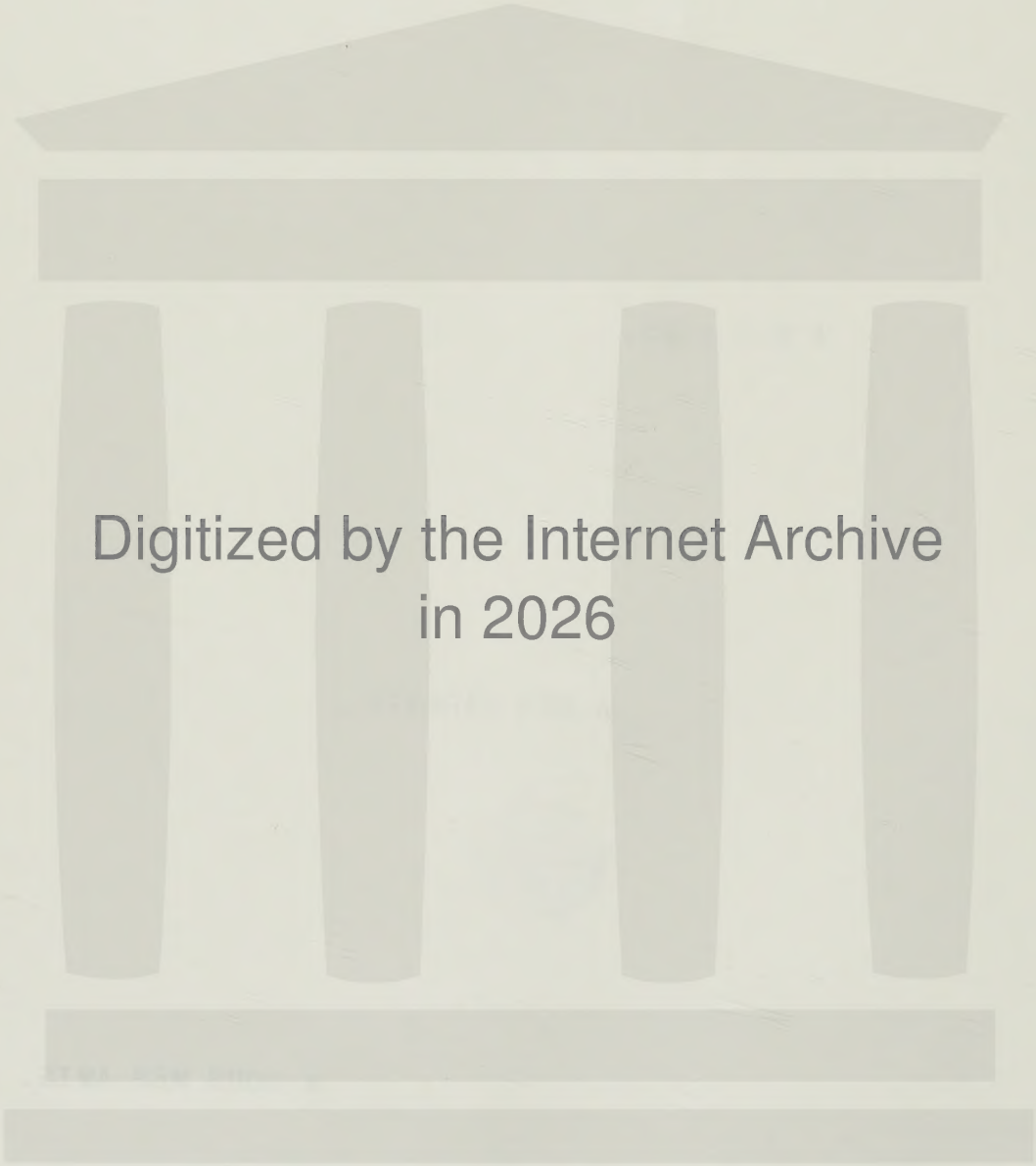
UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME ,

A MON FILS,

A MES PARENTS ,

A TOUS MES AMIS.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0022

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. DUBRISAY

Professeur sans chaire à la Faculté de Médecine

Necker-Enfants-Malades.

Médecin des Hôpitaux.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse.
Ses conseils éclairés, sa patience et sa gentillesse nous ont grandement aidé dans la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

## - A NOS MAITRES -

**Monsieur le Professeur A. CORNET**

Professeur à la Faculté de Médecine Necker-Enfants-Malades ;
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

C'est grâce à son enseignement, tant magistral qu'au lit du malade, que nous avons pu fortifier et accroitre nos connaissances dans le vaste domaine de la Gastro-entérologie.
Les qualités de son enseignement nous ont vivement marqué, et sa gentillesse à notre égard nous touche et nous honore.
Nous l'en remercions très respectueusement.

**Monsieur le Docteur P. CHOUBRAC**

Professeur au collège de Médecine ; Médecin de l'Hôpital Laënnec.

C'est dans son service que c'est ouvert à nous le domaine de la Médecine interne, auquel nous nous destinons depuis lors.
Il nous a enseigné par son exemple le respect de l'aspect humain de la maladie ; l'étendue de ses connaissances et la qualité de son jugement nous resteront toujours présents à la mémoire.

**Monsieur le Professeur G. THOMERET**

Professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine Necker-Enfants-Malades. Chirurgien de l'Hôpital Laënnec.

C'est dans son service qu'ont été collationnées la plupart de nos observations.
Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu nous en favoriser l'accès ;
Ses leçons de pathologie chirurgicale nous ont beaucoup appris, et nous sont très précieuses pour l'exercice de notre profession.
Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre sincère admiration.

**Monsieur le Professeur MATHEY**

Professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine Necker-Enfants-Malades ; Chirurgien de l'Hôpital Laënnec.

Nous nous honorons d'avoir accompli deux stages dans son service, où

nous avons été initiés aux prouesses de la chirurgie cardio-vasculaire. C'est dans son service que nous avons relevé certaines de nos observations, que nous avons grâce à lui pu exploiter.
Nous le remercions avec respect.

Monsieur le Professeur Agrégé B. DEBESSE

Maître de conférence agrégé à la Faculté Necker-Enfants-Malades ;
Chirurgien des Hôpitaux.

Son aide nous a été précieuse pour la réalisation de cette thèse.
Nous l'en remercions très respectueusement.

---

Nos remerciements vont aussi au personnel des services de Messieurs les Professeurs THOMERET et MATHEY, pour lequel notre thèse a entraîné un surcroit de travail qui a toujours été accepté avec beaucoup de gentillesse et d'efficacité.

---

A Monsieur le Docteur G. SEE

Médecin de l'Hôpital de Saint-Denis ; Chef du service de Pédiatrie.

Nous le remercions vivement pour tout ce qu'il a fait pour nous depuis notre enfance.
Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance, et de notre filiale affection.

A notre oncle, le Docteur Pierre HALPHEN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris ; ancien Chef de clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a beaucoup aidé pendant la durée de nos études médicales, en nous guidant avec tant de patience, compétence et gentillesse à travers le vaste domaine de la chirurgie générale.
Nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

A notre oncle, le Professeur H. BLOCH-MICHEL

Professeur associé de Rhumatologie à la Faculté de Médecine Saint-Antoine ; Médecin de l'Hôpital Tenon.

C'est dans son service que nous avons découvert l'endocrinologie et la pathologie de l'appareil locomoteur. Son enseignement, les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer, nous seront précieux tout au long de notre vie professionnelle.

-o-o-o-o-o-o-o-

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ICTERES POST-OPERATOIRES PRECOCES EN APPARENCE PRIMITIFS DE L'ADULTE

(A propos de 12 cas)

-o-o-o-o-

## INTRODUCTION

Le fait d'observer un ictère, dans les suites d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, n'est pas exceptionnel, et serait même relativement fréquent si on lui portait une attention plus systématique.

Nous nous sommes penchés sur l'étude des ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs de l'adulte ; c'est dire que nous n'avons pas retenu les ictères survenant après atteinte des voies biliaires, comme ceux qui, survenus dans la période post-opératoire, révèlent une atteinte hépatique pré-existante.

Le délai d'apparition de ces ictères, qui, comme on le verra, justifie le qualificatif de "précoce", a été arbitrairement fixé au 10ème jour, ce qui élimine la possibilité d'hépatites d'inoculations secondaires aux thérapeutiques per ou post-opératoires.

Bien qu'il soit difficile à postériori, d'affirmer l'intégrité pré-opératoire du foie et des voies biliaires, ainsi que l'absence d'inoculation dans les mois précédant l'intervention, les douze observations que nous présentons, relevées dans le service du Pr. Thomeret pour dix d'entre elles, dans celui du Pr. Mathey pour les deux autres, à l'hôpital Laënnec, permettent de réunir ces ictères dans un groupe relativement homogène.

Après avoir brièvement résumé nos observations, dans un premier chapître, nous les analyserons :

- sur le plan clinique
- sur le plan biologique, où, à côté des épreuves fonctionnelles classiques, nous insisterons sur les renseignements qu'apporte la détermination de la clearance de la Bromo-sulphone-phtaléine (B.S.P.)
- sur le plan radiologique et histologique.

Enfin, dans un dernier chapître, nous procèderons à une discussion étiologique et pathogénique, pour tenter de progresser dans la compréhension de ces ictères bien particuliers.

- o - o - o - o - o -
- o - o - o - o -

Nos malades ont été étudiés en suivant le protocole suivant :

- Etude des antécédents, en insistant sur les antécédents hépatobiliaires, et sur la notion d'éventuelles transfusions antérieures

- Diagnostic d'entrée

- Bilan pré-opératoire, avec recherche d'anticorps irréguliers, et les autres examens de routine : N.F.S.,
  Urée sanguine,
  glycémie, etc...

- Préparation du malade à l'intervention :
  administration d'éventuelle prémédication, etc...

En ce qui concerne l'intervention elle-même :
durée de l'intervention, nature, compte-rendu opératoire

- Anesthésie et réanimation per-opératoire

- Suites opératoires, réintervention éventuelle

- Etude clinique de l'ictère

- Examens biologiques. A ce sujet, outre les tests hépatiques classiques (Bilirubine libre et conjuguée, cholestérol, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, transaminases, tests de floculation, etc..., nous avons demandé, chaque fois que c'était possible, une détermination de la clearance de la B.S.P. (Bromo-sulphone-phtaleine), avec représentation graphique en coordonnées semi logarithmiques.

-o-o-o-o-o-
o o o o

Nos observations peuvent alors être résumées comme suit, avant que nous n'en fassions l'analyse. Les caractères biologiques de l'ictère, volontairement résumés ici, seront résumés plus loin.

OBSERVATION I :

Monsieur G... René, 54 ans, est admis dans le service du Pr. Thomeret, à l'hôpital Laënnec, pour ulcère gastrique, suspect de dégénérescence.
Le bilan pré-opératoire est normal. L'intervention a lieu le 17 novembre 1969, et dure 4 h 45. Une gastrectomie des 2/3, type Pean, est pratiquée, ainsi que la résection d'un kyste du rein, de découverte opératoire. Foie et voies biliaires sont normaux. Trois litres de sang sont transfusés dans les suites.

Le 25 novembre, soit le 8ème jour, apparition de douleurs abdominales, fièvre, subictère.

Le lendemain, réintervention, et drainage d'un hématome de l'arrière cavité et de la loge pancréatique. (C.R. histologique : Pancréatite hémorragique, avec cyto stéatonécrose).

L'ictère s'accentue deux jours après cette réintervention, puis s'atténue vers le 10ème jour après son apparition, pour disparaître vers le 18ème jour.

Biologiquement, il s'agit d'un ictère à bilirubine mixte, à prédominance conjuguée.

Une biligraphie est pratiquée le 15ème jour après la disparition de l'ictère : voies biliaires mal opacifiées, visibles vers la 45ème minute. Vésicule normale.

L'anesthésie comprend l'administration de Pentothal, D-tubocurarine, Valium, oxygène, protoxyde d'azote. 1,6 litre de sang isogroupe-isorhésus est tranfusé, epndant la durée de l'anesthésie.

OBSERVATION II :

Madame T...Joséphine, 72 ans, est admise dans le service du Pr. Thomeret, pour fièvre, écoulement rectal glaireux, zone indurée et irrégulière au toucher rectal.

- dans les antécédents, résection sigmoïdienne un an auparavant, pour adénocarcinome, avec anastomose colo-rectale. Pas d'ictère dans les suites de cette intervention.

- bilan pré-opératoire : hyperleucocytose
- en pré-opératoire, transfusion de 1,6 litre de sang isogroupe-isorhésus
- l'intervention a lieu le 9 octobre 1970 ; elle consiste en une amputation abdomino-périnéale pour récidive locale d'un adénocarcinome recto sigmoïdien.

Il n'y a apparemment pas de métastases hépatiques, ni péritonéales. Les voies biliaires sont normales.

- L'anesthésie comprend l'administration de Pentothal, Atropine, D-tubocurarine. 7,3 litres de sang sont transfusés.
- dans les suites opératoires, la malade reçoit trois litres de sang ; la survenue d'un état de mal nécessite l'administration de plasma, d'héminsurine*, gardénal*, valium*
- L'ictère apparaît le 3ème jour, accompagné d'une fébricule. Il n'y a pas de signes fonctionnels. Il persiste pendant plus d'un mois.
- Biologiquement, c'est là encore un ictère à bilirubine mixte, à nette prédominance conjuguée. Il y a une discrète note cytolytique.

OBSERVATION III :

Monsieur L... René, 57 ans, est admis dans le service du Pr. Thomeret, pour lâchage de suture d'une gastrectomie faite 15 jours auparavant, pour ulcère.

- Dans les antécédents, outre cette intervention, rien de particulier, sauf la notion d'un diabète, non insuliné, d'ailleurs retrouvé lors du bilan pré-opératoire.
- Polynucléose à prédominance de neutrophiles.

- l'intervention a lieu le 20 novembre 1970. Elle dure 4 heures, consiste en une réfection de l'anastomose. On découvre de nombreuses logettes de pus, sous phréniques, spléniques, pelviennes.

Foie et voies biliaires sont normaux.

- L'anesthésie comprend l'administration de Pentothal*, D-tubocurarine, Flaxedil*, ainsi que du Fluothane* (Halothane*) par bouffées.
  Le malade reçoit 2,5 litres de sang pendant l'intervention, 4 litres en post-opératoire.
- cette période est marquée par un début de suppuration pariétale.
- L'ictère apparaît le 2ème jour, dans un contexte de fièvre, douleurs abdominales, oligurie ; les selles sont normales. Il persiste dix jours, au bout desquels survient une infection massive de la paroi, qui cause le décès brutal du malade.
- Biologiquement, il s'agit là encore d'un ictère à prédominance de bilirubine conjuguée.
  La clearance de la B.S.P. permet d'individualiser deux pentes distinctes.

OBSERVATION IV :

Monsieur I...Charles, 32 ans, est admis dans le service du Pr. Thomeret à la suite de la découverte d'une volumineuse tumeur du flanc gauche; qui refoule colon, rein, uretère, rate.

- rien de particulier dans les antécédents
- bilan pré-opératoire sensiblement normal
- l'intervention a lieu le 23 novembre 1970 ; elle dure 9 h 30. On fait l'ablation de cette tumeur, qui se révèlera être un chorio-épithéliome : néphrectomie gauche, pancréatectomie caudale, spénectomie. Huit litres de sang sont transfusés pendant l'intervention.

- l'anesthésie comporte : celo-curare, D-tubocurarine, Pentothal, valium, atropine.
- en post-opératoire, le malade reçoit : 800 ml de sang
  10 millions de Pénicilline
  2 g de terramycine*

- L'ictère apparaît le 2ème jour, avec fièvre modérée, pas de douleurs abdominales, urines rares, accajou. Il régresse en 3 ou 4 jours.
- biologiquement, c'est un ictère à bilirubine directe.
- le malade décède brutalement 15 jours après l'intervention, soit 8 jours après la fin de l'ictère.
- l'examen anatomique montre un foie "truffé de nodules hémorragiques et nécrotiques". Le thorax et l'abdomen sont également envahis de métastases.

OBSERVATION V :

Monsieur R...Pierre, 32 ans, est admis en urgence dans le service du Pr. Thomeret pour syndrome occlusif.

- Parmi les antécédents, on note une intervention 40 jours auparavant pour sténose oesophagienne, suite à l'ingestion de caustiques, qui avait nécessité une oesophagectomie totale avec plastie colique intra-thoracique.

  Foie et voies biliaires étaient normaux, il n'y avait pas eu d'ictère dans les suites.

- le bilan pré-opératoire ne montre rien de particulier.
- l'intervention a lieu le 17 janvier 1971, et dure 5 heures environ ; il s'agit d'une occlusion aiguë du grêle par bride. Une intervention type Child est faite. Foie et voies biliaires semblent normaux.

- l'anesthésie, outre les drogues habituelles, comporte l'administration de Fluothane par bouffées. Le malade reçoit deux litres de sang.

- réintervention le 8 février 1971, pour sténose pylorique, Pylorectomie.

Là encore, foie et voies biliaires sont macroscopiquement normaux.

L'ictère apparaît le 19 janvier 1971, soit le surlendemain de la première intervention (O.I.A.)

Il n'y a pas de fièvre ; quelques douleurs abdominales, à type de colite ; les urines sont foncées. Cet ictère est discret, uniquement conjonctival. Il s'aggrave jusqu'à la seconde intervention, pour sténose pylorique, à l'occasion de laquelle on découvre un important hématome intra-péritonéal. Il régresse ensuite.

- Biologiquement, c'est essentiellement un ictère à bilirubine directe.
La clearance de la B.S.P. permet d'individualiser deux pentes distinctes.

- Il est à noter que ce malade fera, dans les semaines suivantes, une authentique hépatite virale.

OBSERVATION VI :

Monsieur C...Guy, 42 ans, est admis à la clinique de chirurgie cardio-vasculaire de l'hôpital Laënnec, dans le service du Pr. Mathey, pour maladie mitrale, insuffisance triscupidienne, et insuffisance aortique.

- Dans les antécédents, on relève une commissurotomie mitrale en 1954, un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 7 ans.
- le bilan pré-opératoire ne décèle rien de particulier.
- l'intervention a lieu le 27 mars 1971, et consiste en un triple remplacement valvulaire. Elle dure 5 heures, dont 3 sous circulation extra-corporelle.
- l'anesthésie comprend l'administration de Pentothal, curarisants, Valium, Fluothane à 0,5%, protoxyde d'azote. 203 mg de Protamine neutraliseront en fin d'intervention l'héparine administrée.

- en post-opératoire surviennent quelques difficultés pour maintenir une hémodynamique satisfaisante.

L'ictère apparaît le 5ème jour. Il est rapidement intense, cutanéo-muqueux, isolé au point de vue fonctionnel. Les urines sont foncées, le foie n'est pas palpé.

- Il décroit d'intensité 3 jours après son apparition, puis s'aggrave à nouveau jusqu'au décès brutal du malade, 15 jours après son apparition.
- C'est un ictère à bilirubine directe surtout ; la clearance de la B.S.P. permet d'individualiser deux pentes distinctes.
- Une biligraphie est pratiquée, qui aurait montré une malformation des voies biliaires.
- La vérification anatomique ne montre aucune lésion spécifique au niveau du foie et des voies biliaires.

OBSERVATION VII :

Monsieur A...Abdelkader, 32 ans, est également un malade de la clinique de chirurgie cardio-vasculaire de l'hôpital Laënnec, admis pour remplacement d'une valve aortique.

- Dans les antécédents, rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 7 ans ; intervention cinq mois auparavant pour insuffisance aortique et maladie mitrale. On a la notion d'un éthylisme modéré.
- Le bilan pré-opératoire montre une anémie hémolytique, très probablement par valve désinsérée. La bilirubinémie totale est de 25 mg/l, dont 17 mg sous forme de bilirubine libre.
- L'intervention a lieu le 5 avril 1971, et dure 4 h 30, dont 80 minutes sous C.E.C.

- L'anesthésie comprend l'administration de Pentothal, curares, valium, NO2, ainsi que du Fluothane à 0,5 et 0,2% ; 250 mg de Protamine neutralisent l'héparine administrée.
  On note également l'administration de 500 mg d'hémi-succinate d'hydrocortisone, et de 6 millions d'unité d'Iniprol.

- Trois litres de sang sont transfusés dans les heures qui suivent l'opération.

  L'ictère apparaît le lendemain soir ; la température est à 38,8 ; les urines sont rares, orangées. L'abdomen est douloureux (mais l'intervention encore très proche).
  Discret au début, l'ictère augmente rapidement d'intensité pendant une journée, puis disparaît lentement en une dizaine de jours, tandis que l'état du malade s'améliore.

- Biologiquement, la bilirubinémie est très élevée, à prédominance conjuguée.
  Une recherche de l'antigène Australia reviendra négative.
  Là aussi la clearance de la B.S.P. individualise deux pentes distinctes.

OBSERVATION VIII :

Madame A...Angèle, 70 ans, est admise dans le service du Pr. Themeret pour cancer de l'antre gastrique.

- Dans les antécédents, rien de particulier, si ce n'est que cette malade a reçu un mois auparavant six culots globulaires, et un flacon de sang, isogroupe-isorhésus.

- Elle est atteinte d'une maladie mitrale, consécutive à un rhumatisme articulaire contracté à l'âge de 20 ans.

- Le bilan pré-opératoire montre une discrète anémie ; on ne retrouve pas de traces de la recherche d'anticorps irréguliers.

- L'intervention a lieu le 28 avril 1971, et dure 3 h environ. Elle constate l'intégrité du foie et des voies biliaires. Une gastrectomie type Finsterer est faite, avec curage ganglionnaire.

- L'anesthésie comprend les drogues habituelles, ainsi que du Fluothane par bouffées. Un litre de sang et trois litres de sérum sont transfusés dans la période opératoire et dans les suites immédiates.

L'ictère apparaît le 4ème jour. Discret au début, il se généralise en quelques jours. Il n'y a ni fièvre ni douleurs.
Les selles sont mastic, diarrhéiques. Le foie n'est pas palpé.
Cet ictère persiste une quinzaine de jours, s'atténuant progressivement.

- Biologiquement, c'est un ictère à bilirubine essentiellement conjuguée.
On retrouve deux pentes distinctes sur la clearance de la B.S.P.

OBSERVATION IX :

Monsieur L...Georges, 60 ans, entre dans le service du Pr. Thomeret pour perforation d'ulcère gastro-duodénal.

- Dans les antécédents, cure d'éventration 4 mois auparavant ; cette intervention n'avait pas été suivie d'ictère.
On a la notion d'une cirrhose ancienne, qui aurait été accompagnée d'hémorragies digestives.
Le malade a eu dans sa jeunesse une tuberculose pulmonaire, qui aurait été traitée.

- Le bilan pré-opératoire montre une anémie importante.

- L'intervention a lieu le 30 juin 1971, et dure 8 heures.
Le foie a un aspect cirrhotique, les voies biliaires sont normales. Il existe un double ulcère, et une gastrectomie type Finsterer est faite.

- L'anesthésie comprend les drogues habituelles. Le malade reçoit 3,5 litres de sang environ.

L'ictère apparaît le lendemain. Il est rapidement intense, sans fièvre.
Les urines sont foncées, mousseuses ; les selles sont décolorées. Le foie n'est pas palpé.

- Il régresse rapidement, pour disparaître en cinq jours.
- Biologiquement, c'est un ictère à bilirubine mixte, avec une discrète note cytolytique.

OBSERVATION X :

Monsieur V...Grégoire, 48 ans, est admis dans le service du Pr. Thomeret pour traitement d'une cavité résiduelle du sommet droit, après lobectomie supérieure droite en urgence; pour dilatation des bronches hémoptoïque, opérée un mois auparavant.

- au cours de cette dernière intervention, le malade avait reçu 5 litres de sang. Il n'y avait pas eu d'ictère dans les suites.
A noter que ce malade est un diabétique, insuliné.

- Le bilan pré-opératoire montre une discrète polynucléose, ainsi qu'une glycémie à 2,5 g/l.
- L'intervention a lieu le 20/9/71, dure 3 heures environ. Elle consiste en une thoracoplastie avec apicolyse. Un flacon de sang est transfusé.
- L'anesthésie est habituelle, avec administration de Fluothane par bouffées.

L'ictère, uniquement conjonctival, apparaît le 2ème jour. Il n'y a ni signes fonctionnels, ni modification des selles ou des urines. Il persiste une semaine environ, à la suite de quoi survient le décès brutal et inexpliqué du malade.

- Biologiquement, signalons que les épreuves fonctionnelles classiques sont très peu perturbées, alors que la clearance de la B.S.P. est tout à fait anormale.

- La vérification anatomique ne décèle aucune anomalie et ne retrouve pas la cause du décès.

OBSERVATION XI :

Monsieur T...V...Clung, 53 ans, est admis avec le diagnostic d'ulcère de la petite courbure gastrique, dans le service du Pr. Thomeret.

- Dans les antécédents, rien de particulier.

- Dans le bilan pré-opératoire, on relève une discrète hyperleucocytose.

- L'intervention le 28 février 1972, consiste en une gastrectomie type Péan. L'examen extemporané pose le diagnostic de carcinome gastrique anaplasique, le diagnostic histologique final sera celui de lymphosarcome gastrique.
  Un curage ganglionnaire, hépatique et coeliaque est pratiqué.

  Foie et voies biliaires paraissent normaux.

- L'anesthésie comprend les drogues habituelles ; le malade reçoit deux litres de sang en post-opératoire.

  L'ictère apparaît le 3ème jour. Il est accompagné de fièvre à 38° ; les urines sont foncées, avec présence de sels et pigments biliaires. Les selles resteront normales ; le foie n'est pas perçu.
  L'ictère disparaît en trois jours.

- Biologiquement, c'est un ictère à bilirubine exclusivement conjuguée.
  La clearance de la B.S.P. individualise deux pentes distinctes.

OBSERVATION XII :

Monsieur G...Jean-Luc, 42 ans, entre en urgence dans le service du Pr. Thomeret pour plaie abdomino-pelvienne consécutive à un accident de la voie publique.

- Rien de particulier dans les antécédents.
- L'intervention dure 4 heures, comporte la transfusion de 6 litres de sang.
  Foie et voies biliaires sont normaux ; il n'y a pas de sang dans le péritoine.
- L'anesthésie est là aussi habituelle.
- Le malade reçoit 3,5 litres de sang en post-opératoire.
- Il reste 24 heures sous respirateur (Engström)

L'ictère survient le 8ème jour ; il est intense, accompagné d'une fébricule à 37,5°.
Les selles sont normales, les urines foncées, avec présence de sels et pigments biliaires.
Le foie n'est pas perçu.

- L'ictère persiste 3 jours avant de disparaître complètement.
- C'est un ictère à bilirubine surtout conjuguée. La clearance de la B.S.P. n'est pratiquée que quinze jours après le début de l'ictère. (L'état du malade interdisant de faire cet examen dans la période ictérique).

## ETUDE ANALYTIQUE DES CAS PRESENTES

Avant d'entrer dans l'analyse de ces 12 cas, nous nous interrogerons en premier lieu sur la fréquence de ces ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs.

Il est difficile de chiffrer avec exactitude la fréquence de ces ictères, pour plusieurs raisons :

- il est parfois impossible d'apprécier l'intégrité du foie et des voies biliaires avant l'intervention
- Nombre de ces ictères sont si discrets, sans aucun signe fonctionnel, qu'ils passent le plus souvent inaperçus ; D'autres, dont il nous a été donné d'observer plusieurs cas, sont si fugaces, ne durant parfois que quelques heures, que, comme le dit Caroli (12), "on a à peine le temps de les étudier"
- Enfin, dans de rares cas, on a soupçonné l'existence d'un ictère post-opératoire, mais il n'a pas été possible de l'explorer, la gravité de l'état du malade interdisant de multiplier les examens.

Compte tenu de ces remarques, notre expérience personnelle permet d'avancer le chiffre de 1,2 p. 1000, en précisant que ce chiffre n'a qu'une valeur indicative.

Un tel chiffre est difficile à comparer avec les différentes études parues dans la littérature, où la fréquence de ces ictères n'a jamais été évaluée ; leur individualisation est en effet récente, et leur synthèse clinique, effectuée par certains auteurs français (11), (12), (53), (79), (102) et anglo-saxons (29), (52), (65) ne peut donner une idée exacte de leur incidence.

Quoi qu'il en soit, disons que des études menées sur une plus large échelle montreraient très certainement une fréquence nettement plus élevée.

En ce qui concerne la date d'apparition de ces ictères, elle n'a dans aucune de nos observations dépassé huit jours.

- L'ictère est survenu le lendemain de l'intervention dans deux cas (Obs. VII et IX)
- La moyenne se situant autour du 3ème jour

En ce qui concerne les circonstances de survenue de ces ictères, la lecture de nos observations montre qu'elles sont très variables.

Un fait cependant ressort, sur lequel nous reviendrons :

Tous nos ictères sont survenus dans les suites d'actes chirurgicaux relativement majeurs :

- deux observations relèvent de la chirurgie cardiaque,
- les autres, d'interventions prolongées, puisqu'aucune n'a duré moins de trois heures.

Nous n'avons pas, dans notre série d'ictères survenus après des interventions mineures (appendicectomie, révision utérine, etc...)
Disons cependant que les quelques cas que nous avons vus d'ictère si fugace qu'on ne puisse l'étudier sont survenus après des interventions de ce type.

---

Nous avons résumé dans le tableau suivant les différents aspects cliniques de ces ictères.

(Voir page suivante)

| | DATE D'APPARITION | FIEVRE | DOULEURS ABDOMINALES | PRURIT | HEPATOMEGALIE | SELLES DECOLOREES | SELS ET PIGMENTS URINAIRES | EVOLUTION | DUREE TOTA DE L'ICTER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OBSERVATION I Mr.G... René 54 ans | 8 ° Jour | 39° | ++ | 0 | 0 | 0 | ++ | Subictère, accentuation regression | I8 jou |
| OBSERVATION II Mme. T...Josephine 72 ans | 3° Jour | 37°-38° | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | Stable, puis lente regression | 45 jour |
| OBSERVATION III Mr.L... René 57 ans | 2° Jour | 38° 38°5 | + | 0 | 0 | ? | ++ | Stable | ? Décès le I Jour |
| OBSERVA TION IV Mr.I... Charles 32 Ans | 2° Jour | 38° 38°5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | REGRESSION LENTE | 3-4 Jour |
| OBSERVATION V Mr.R... Pierre 32 ans | 2° Jour | 37 | + | 0 | 0 | 0 | + puis 0 | Aggravation | I3 Jours |
| OBSERVATION VI Mr.C... Guy 42 Ans | 5° Jour | 37 | 0 | 0 | 0 | 0 | ? | regresse lentement | 9 Jours,dé icteriqu |
| OBSERVATION VII Mr. A... Abdel 32 ans | I° Jour | 38°5 39 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | Regresse lentement | IO Jour |
| OBSERVATION VIII Mme.A... Angèle 70 ans | 4° Jour | 37° | 0 | 0 | 0 | + (diarrhée) | ++ | Intense IO Jours | I5 Jour |
| OBSERVATION IX Mr.L... Georges 60 ans | I° Jour | 37 | ++ | 0 | 0 | ± | + | REGRESSE rapidement | 5 Jours |
| OBSERVATION X Mr.V... Grègoire 48 ans | 2° Jour | 37°5 38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Stable | 8 Jours (décès) |
| OBSERVATION XI Mr. T...V...Clung 53 Ans | 3° Jour | 38° | 0 | 0 | 0 | 0 | + puis 0 | regresse rapidement | 3 Jours |

De l'analyse de ce tableau, il ressort :

- que l'intensité de ces ictères est le plus souvent maxima d'emblée, et leur régression lente, puisqu'elle s'étale en moyenne, dans notre série, sur une dizaine de jours.

- Qu'ils s'accompagnent volontiers de fièvre, en règle peu élevée, mais la fièvre existait souvent avant l'installation de l'ictère.

- Qu'ils ne s'accompagnent pas de nausées ou de vomissements, ni de prurit, ni d'arthralgies.
  En ce qui concerne l'existence de douleurs abdominales, dans quelques cas, elles doivent plus probablement être mises sur le compte de la proximité de l'acte opératoire.

- L'examen physique ne retrouve pas d'hépatomégalie, encore que la palpation fine de l'abdomen d'un opéré récent soit souvent bien délicate.

- Enfin, on retrouve dans neuf de nos cas des sels et pigments biliaires dans les urines.

- Quant aux selles, elles n'étaient vraiment décolorées que dans un cas (Obs. VIII)

- La bénignité de l'évolution semble la règle, puisque les quatre décès enregistrés (Obs. III, IV, VI, X) sont très probablement en rapport avec la gravité de la maladie et de l'acte opératoire ;
  les quelques malades que nous avons pu suivre après leur ictère post-opératoire n'ont pas paru en garder de séquelles, sauf peut-être dans l'observation V, où le malade a eu quelques mois plus tard, une hépatite virale.

Au total, il s'agit d'ictères précoces, sans signes physiques ni fonctionnels, avec sels et pigments biliaires dans les urines, qui régressent spontanément en une à deux semaines : "Ils sont d'une bénignité remarquable, car bien qu'ils surviennent dans les suites d'interventions longues et graves, ils n'influencent guère l'évolution de la maladie. Ce syndrome disparaît en effet sans laisser de traces, et sans léser l'organisme le moins du monde" (SCHALM).

Sur le plan biologique, les différents caractères de ces ictères sont résumés sur les tableaux suivants, sur lesquels ne figurent que les examens courants.

L'étude des clearances de la B.S.P. sera détaillée plus loin.

(Voir page suivante)

| | NFS | | | | mg/l | | | TEROL g/l | TASES ALCALINES U.B. | AMINASES SGPT m U.I. | | | g/l | CEMIE g/l | g/l | | | EXAMENS DIVERS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $10^6$ G.R. | $10^3$ G.B. | % NEUT | EO-SINO | TOT | CONJ | LI-BRE | | | | THYMOL U.V. | HANGER | | | TTX | ALB | A/G | |
| OBSERVATION I<br>Mr G... René<br>54 Ans | 4,9 | 33,2 | 90 | 86 | 60 | | | | | 40 | | | 0,35 | | 67 | / | 2 | |
| | 4,3 | 8,04 | 86 | 1 | 118 | 92 | 26 | 1,15 | 6,8 | 75 | 8 | / | 0,20 | / | 56 | / | 1,8 | Amylasémie: 80 U - W.S |
| OBSERVATION II<br>Mme T..Joséphine<br>72 ans | 4,5 | 1,27 | 72 | / | 40 | | | 1,55 | 6 | 11 | | | 0,5 Oli-gurie | 1,15 | 58 | | | |
| | | | | | 60 | 55 | 5 | 1,65 | 10 | 46 | 17 | +++ | | | 63 | / | / | |
| | | | | | 64 | | | 2,40 | 13,5 | 76 | 45 | +++ | | | 59 | | 1,1 | |
| OBSERVATION III<br>Mr L... Réné<br>57 ans | 5,4 | 9,8 | 8,7 | 0 | 240 | 218 | 22 | / | 6,6 | 16 | / | / | 0,45 Oli-gurie | / | 65 | 38 | 1,4 | Amoniemie<br>57 /100 ml |
| OBSERVATION IV<br>Mr I... Charles<br>32 ans | / | / | / | / | 47 | 41 | 6 | / | 14,1 | 22 | 10 | / | 0,50 | 1,1 | 55 | / | / | |
| OBSERVATION V<br>Mr R... Pierre<br>32 ans | / | / | / | / | 102 | 81 | 21 | 1,7 | 6,6 | 64 | 10 | ++++ | / | / | / | / | / | Prothrombine 88% |
| | | | | | 150 | 130 | 20 | 1,5 | 3,7 | 30 | 12 | + | / | / | 42 | 20 | 2,1 | Amylasémie: 150 U - W.S |
| | | | | | 34,5 | / | / | 1,25 | / | 33 | 12 | ++ | / | / | 62 | 39 | 1,6 | |
| | | | | | 25 | / | / | 2,7 | 4,8 | 105 | 15 | ++++ | / | / | 64 | 35 | 1,2 | |
| OBSERVATION VI<br>Mr C... Guy<br>42 ans | / | / | / | / | 25 | / | / | 1,9 | 7 | 5 | 6 | / | / | / | 72 | / | 1,5 | Hémoglobine plasmatique 45mg % (Normale à 2 -3 mg%) |
| | / | / | / | / | 66 | 39 | 27 | / | 7,5 | 16 | / | / | / | / | / | / | / | |

| | $10^6$ G.R. | $10^3$ G.B. | % NEUT | EO-SINO | mg/l TOT | mg/l CONJ | mg/l LI-BRE | TEROL g/l | TASES ALCALINES U.B. | AMINASES SGPT m U.I. | THYMOL U.V. | HANGER | g/l | g/l | g/l TTX | g/l ALB | g/l A/G | DIVERS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OBSERVATION VII<br>Mr A... Abdel<br>32 ans | | | | | 190 | 164 | 26 | / | 4,8<br>/ | 6<br>11 | | | | | | | | Recherche antigène Australia négative |
| OBSERVATION VIII<br>Mme A... Angèle | 4,7 | 10 | 80 | 1 | 190<br>190<br>78 | 168<br>68 | 22<br>10 | 1,55<br>1,35 | 4,4<br>11 | 9<br>5 | 60<br>55 | ++++<br>+++ | | | 61<br>58 | 38<br>26 | 1,6<br>0,8 | Sérum ictérique |
| OBSERVATION IX<br>Mr L... Georges<br>60 ans | 6,6 | 9,5 | 86 | 0 | 156<br>35 | 112 | 44 | 2,20 | 9,4 | 96<br>12 | | | 0,30 | 1,45 | 55<br>70<br>64 | 29<br>33 | 1,1<br>1 | |
| OBSERVATION X<br>Mr V... Grégoire<br>48 ans | 5,5 | 12 | 82 | 0 | 25 | 19 | 6 | 1,5<br>E/T = 0,45 | 6,4 | 5 | 10 | ++++ | 0,30 | 3,10 | 65 | | | Phosphatases acides = 7,5 U.I<br>Taux de prothrombine = 62 % |
| OBSERVATION XI<br>Mr T... V...<br>Clung<br>53 ans | | | | | 50<br>12<br>8 | 45 | 5 | 1,90 | 13<br>26<br>26 | | 6 | | | | 82 | 38 | 0,8 | Phosphatases acides = 5 U.I |
| OBSERVATION XII<br>Mr G... Jean-Luc<br>41 ans | 4,9 | 8,8 | | | 118<br>80 | 88<br>46 | 30<br>34 | 1,20 | 2,6 | 4 | 12 | | | | 59<br>63 | 38<br>38 | 1,8<br>1,5 | |

De l'analyse de ces tableaux, on peut tenter de brosser un profil biologique de ces ictères :

- ils s'accompagnent souvent, sur le plan hématologique, d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

- La bilirubinémie s'élève rapidement dans la plupart des cas ; elle est supérieure à 50 mg/l dans dix sur douze, atteint 240 mg/l dans un cas (Obs. III).

  Cette hyperbilirubinémie est due essentiellement, fait important, à l'élévation de la bilirubine directe ou conjuguée. Dans notre série, en effet, la bilirubine conjuguée représente en moyenne 80% de la bilirubinémie totale, les chiffres oscillant entre 92% (Obs. II), et 64% (Obs. VI).
  Il faut remarquer, dans cette dernière observation, que la bilirubine conjuguée prédomine sur la bilirubine libre, alors qu'il existe une hémolyse manifeste, puisque le taux d'hémoglobine plasmatique est de 45 mg/100 ml, la normale ne devant pas dépasser 2 ou 3 mg/100 ml. Ce fait, paradoxal à première vue, trouvera plus loin une explication.

- La cholestérolémie est peu modifiée ; tout au plus y-a-t-il une discrète baisse du cholestérol estérifié dans l'observation X.

- Les phosphatases alcalines, considérées comme normales jusqu'à 5 u. B. environ, dépassent cette valeur dans 10 de nos cas ; leur élévation n'est cependant jamais considérable, et la moyenne se situe, dans notre série, autour de 8,5 u. B., variant entre 3 et 26 u. B.
  remarquons que dans le cas où la bilirubinémie totale était la plus élevée, à 240 mg/litre, (Obs. III); les phosphatases alcalines sont presque normales, au même taux que dans l'observation X, où l'hyperbilirubinémie était assez modérée (25 mg/l).

- Le dosage des transaminases Glutamo-Pyruviques (S.G.P.T.) ne semble pas relever d'anomalies dans ce domaine. Nous trouvons en effet des chiffres moyens variant autour de 30 m. ui ; la valeur maximale obtenue est de 105 m. ui, ce qui n'est pas considérable, la normale se situant au maximum à 50 ou 60 m. ui.
  Le fait que les transaminases soient sensiblement normales est important ; nous y reviendrons plus loin.

- Les tests de floculation, dont l'un des plus significatifs est le Thymol test de Mac-Lagan, normal jusqu'à 15 u. V., sont perturbés dans la moitié des cas environ ; on note souvent une discordance entre les résultats du thymol et du test de Hanger.

- L'étude des protides sériques montre de façon générale une hypoprotidémie discrète, autour de 63 g/l en moyenne ;
  Le rapport albumine / globulines est le plus souvent supérieur à I.
  On ne retrouve pas de relation entre les anomalies quantitatives des protides sériques et l'hyperbilirubinémie.

- Enfin, en ce qui concerne le taux de l'urée sanguine, qui n'a pas été connu dans tous les cas lors de la période ictérique, remarquons qu'elle est élevée dans trois cas, (Obs. II, III, IV), et qu'il existait dans plusieurs cas une oligurie associée.

- Les autres examens pratiqués, notamment la glycémie, n'apportent pas de renseignements particuliers.
  La glycémie à 3,10 g/l (Obs. X) n'étonnera pas, le malade étant un diabétique connu.

Après avoir donc étudié ces ictères à l'aide des examens conventionnels, nous essaierons d'affiner notre analyse par l'étude de la clearance de la Bromo-sulphone-phtaleine (B.S.P.), examen qui a pu être réalisé dans huit de nos cas.
Nous ferons d'abord un rappel de la technique et des résultats de cette épreuve.

La B.S.P. est un colorant qui, injecté par voie intraveineuse est capté préférentiellement par le foie. Après un stade de conjugaison intra-hépatique, puis de reflux hépato-plasmatique (24), le colorant et ses métabolites souffrés sont repris par le foie et excrétés par la bile. Une petite partie peut être normalement éliminée par le rein, ou même fixée sur d'autres tissus. Elle est en fait négligeable.

Après un prélèvement initial, qui servira de témoin, on pratique une injection intra-veineuse d'une dose de 5 mg/kg de B.S.P. Des prélèvements sont faits dans une veine du bras opposé, 5, 10, 15, 45, 60 et 90 minutes après l'injection, afin de rechercher l'existence éventuelle d'une 2ème pente P 2.
La concentration en B.S.P. est mesurée soit au spectrophotomètre, ou à défaut au photomètre, en déduisant du chiffre obtenu celui de l'échantillon témoin, pour éliminer les interférences telles que la teneur du sang en bilirubine.

Les résultats sont exprimés non plus en % de la quantité mais en mg/1000. La décroissance de cette concentration plasmatique C de la B.S.P. est inscrite sur papier semi-logarithmique, portant en abcisse le temps t, et en ordonnée le log. des concentrations C.

La clearance est donnée par la formule :

$$K = \frac{\text{log. de C2 - log. de CI}}{t2 - tI}$$

Pour simplifier les calculs, on détermine le temps $t\frac{1}{2}$, nécessaire pour que la concentration de B.S.P. diminue de moitié par rapport à la concentration théorique au temps to.

On a alors :

$$K = \frac{\text{log. 2}}{t\frac{1}{2}} = \frac{0{,}693}{t\frac{1}{2}}$$

Lorsque des prélèvements tardifs ont mis en évidence une 2ème pente P2, on calcule de la même façon K2, d'après les concentrations obtenues dans ces derniers prélèvements.

Chez le sujet normal, les points obtenus sur le graphique s'alignent sur une droite unique, au moins jusqu'à la 30ème ou 45ème minute.

Fauvert (33) donne comme valeur pour la clearance fractionnelle de la B.S.P. 14,5% ± 3,5%

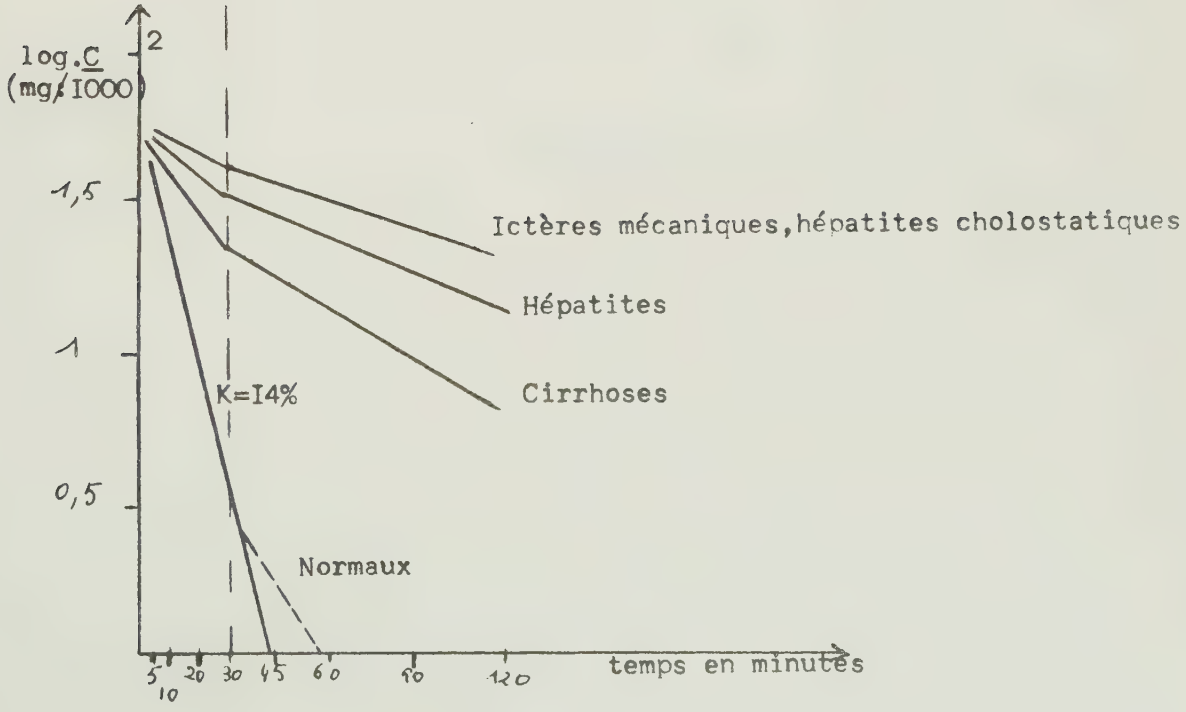
A l'état pathologique, les valeurs de la clearance de la B.S.P. s'abaissent plus ou moins, et permettent ainsi d'apprécier le dégré d'altération de la valeur fonctionnelle hépatique.

L'existence d'une deuxième droite P2 traduit théoriquement l'existence d'anomalies de l'excrétion biliaire de la B.S.P.
Plus la pente P2 est horizontale, selon Caroli (14, 53), plus est grande la part d'un facteur obstructif mécanique dans ces troubles ; signalons qu'il est possible d'observer des pentes P2 horizontales (K2 = 0), voire ascendantes : c'est par exemple le cas du syndrome de Dubin-Johnson (3, 15, 67), où le défaut d'excrétion au pôle biliaire de la cellule hépatique entraîne la possibilité de régurgitation sanguine de la B.S.P.

Ces données sont résumées dans le schéma suivant, emprunté à Caroli et Nys (14).

## INTERPRETATION DES RESULTATS DE LA CLEARANCE DE LA B.S.P.

(selon Caroli et Nys)



Parmi les facteurs de correction de cette épreuve, signalons qu'il est probable que la pente PI soit soumise de façon constante à l'influence de la pente P2 ; les anomalies de l'excrétion biliaire facilitent en effet les phénomènes de saturation, qui agissent eux-mêmes sur les capacités de captation hépatocytaire, et donc sur la pente PI.

Albot et Toulet (98), (99), ont proposé pour y remédier la construction d'un diagramme KI - K2, portant différentes zones, correspondant à des mécanismes physiologiques précis.

L'accord n'est pas fait sur la valeur et la signification de cette technique, et nous nous limiterons, avec la plupart des auteurs, à l'étude des deux droites PI et P2.

Ce rappel étant fait, interessons-nous aux résultats obtenus chez les huit de nos douze malades chez lesquels cet examen a pu être pratiqué en période ictérique.

Les graphiques obtenus sont reproduits ci-dessous, suivis d'un tableau récapitulatif :

(Voir pages suivantes)

Concentration en γ/ml

Clearance de la BSP

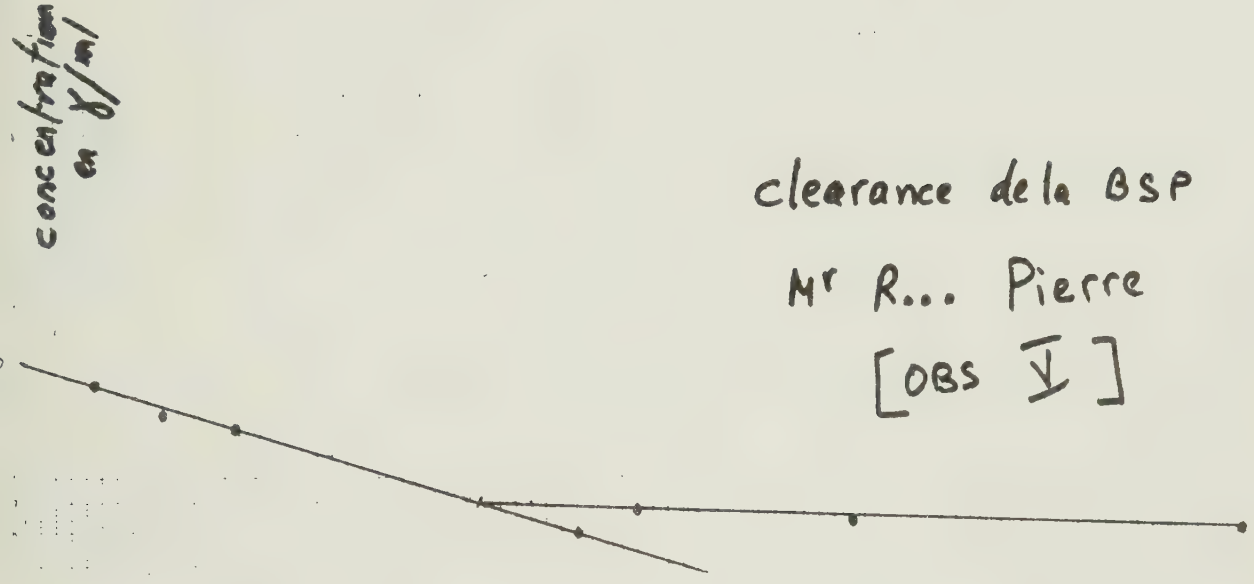
Mr L... René

[OBS. III]

$K_1 = 9,5\%$

$K_2 = 1,2\%$

5 10 15 45 60 90 temps en minutes


concentration en γ/ml
clearance de la BSP
Mr R... Pierre
[OBS V]
5' 10' 15' 45' 60' 90'
temps en minutes

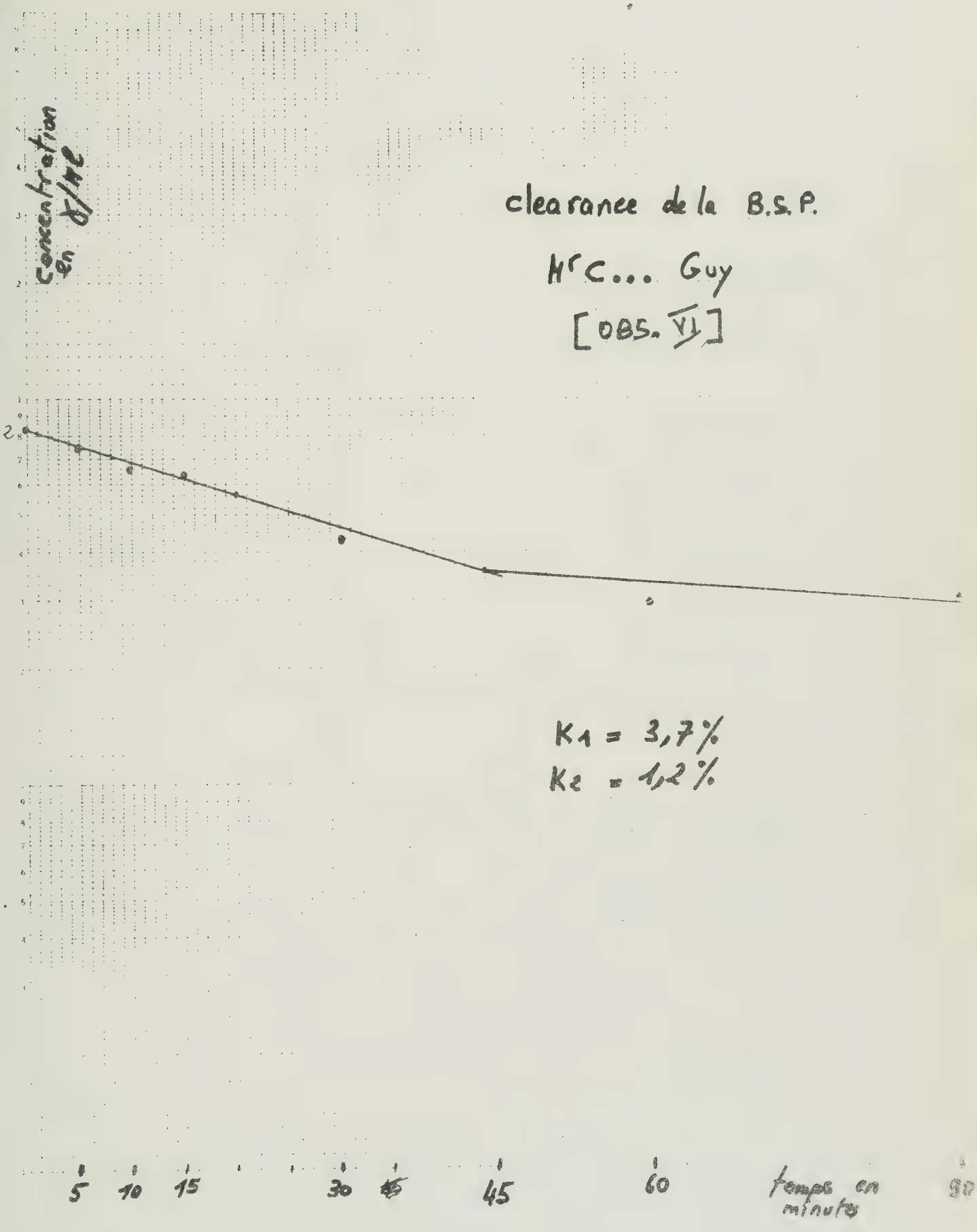
$K_1 = 6,5\ \%$

$K_2 = 1,1\ \%$

clearance de la B.S.P.

Mr C... Guy

[OBS. VI]




$K_1 = 3,7\%$

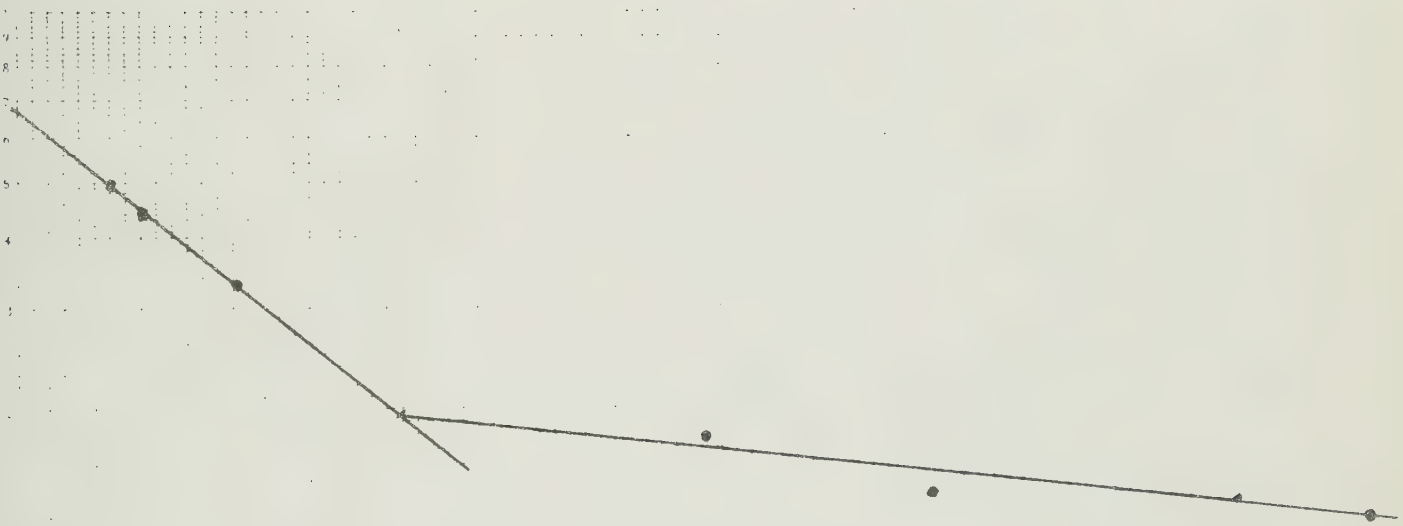
$K_2 = 1,2\%$

Concentration en g/ml

# clearance de la BSP

M^r A... Abdelkader

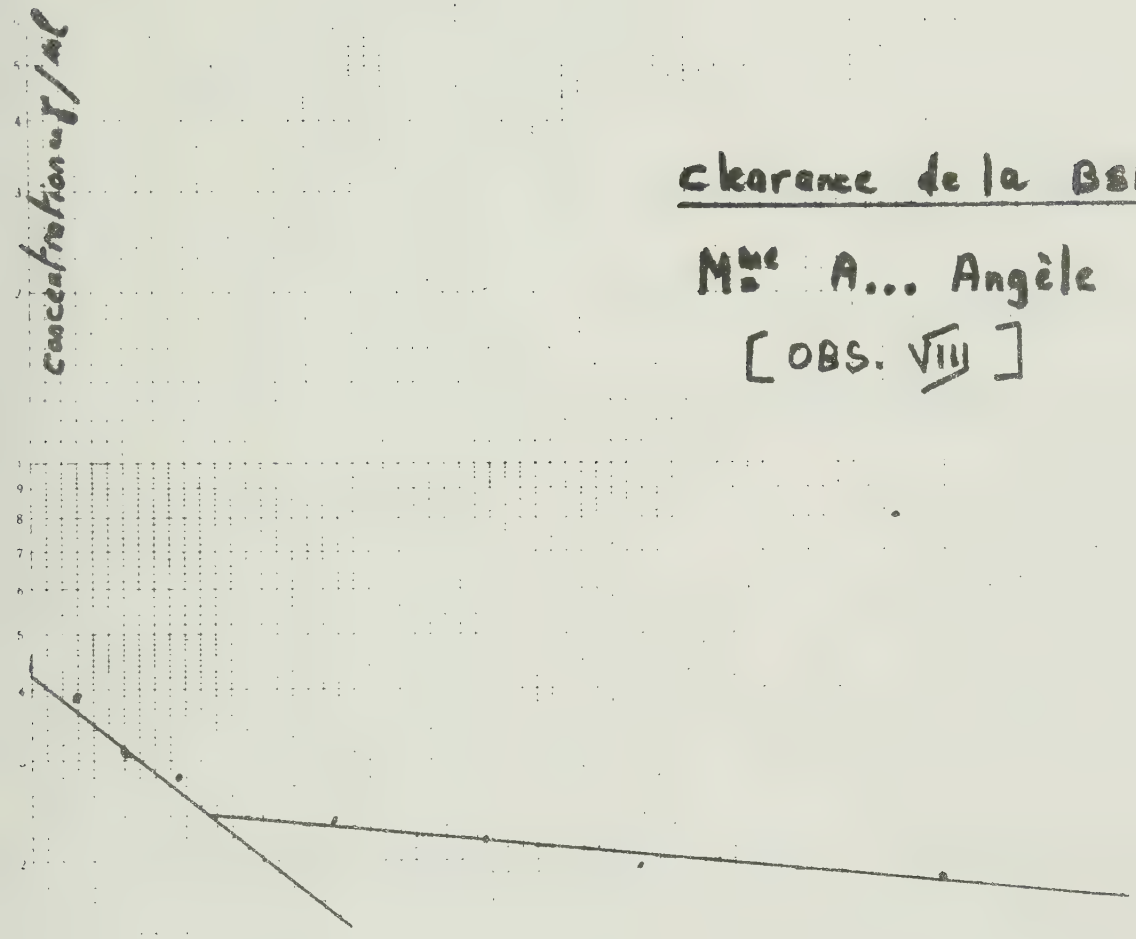
[ OBS. VII ]



$K_1 = 8,7\%$

$K_2 = 1,5\%$

5 10 15 45 60 temps en minutes




## Clearance de la BSP

Mme A... Angèle

[OBS. VIII]

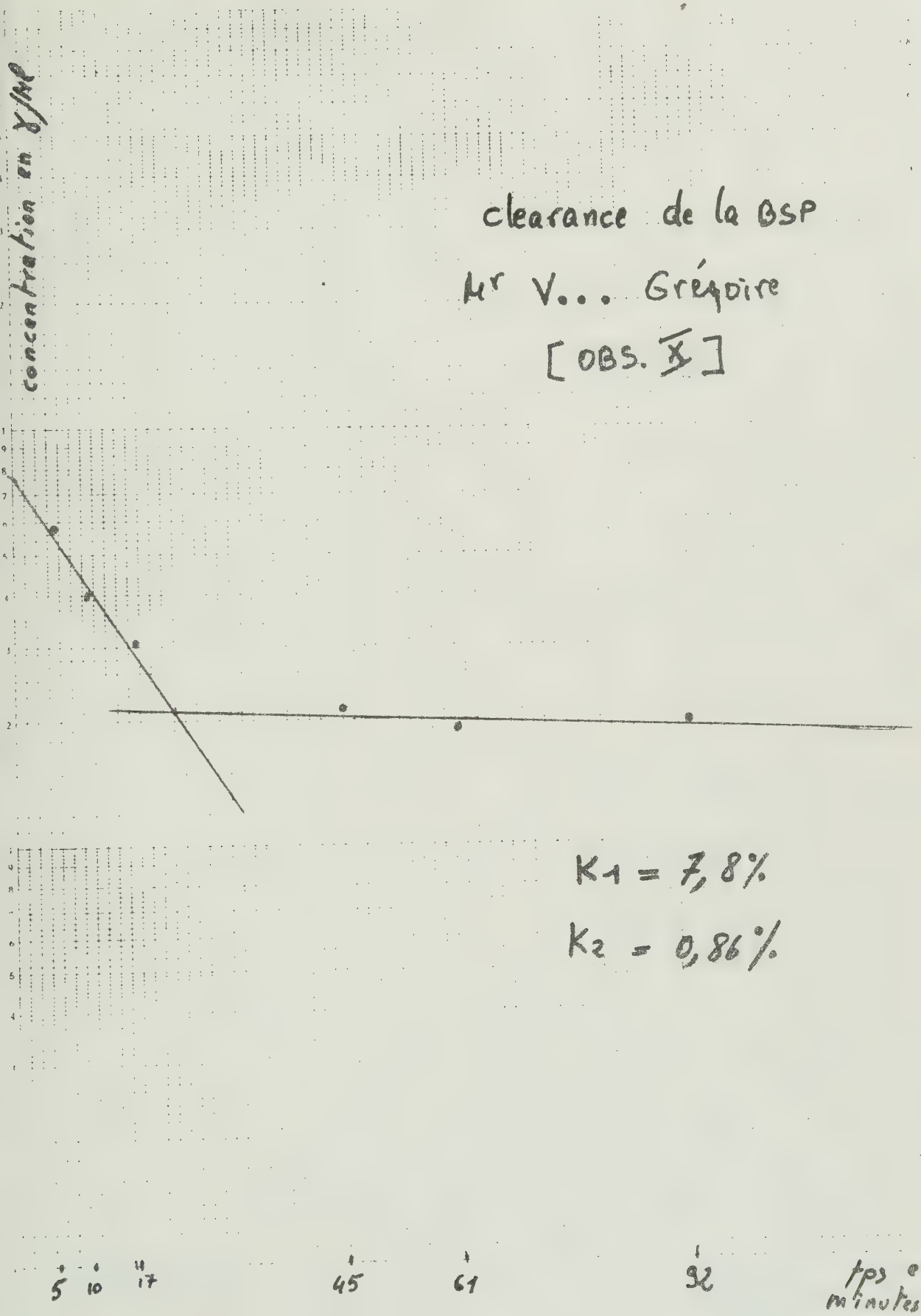
$K_1 = 9\%$

$K_2 = 1,1\%$

clearance de la BSP

Mr V... Grégoire

[OBS. X]




$K_1 = 7,8\%$

$K_2 = 0,86\%$

clearance de la BSP

Mr T... V... Clung

[OBS $\overline{x_1}$]

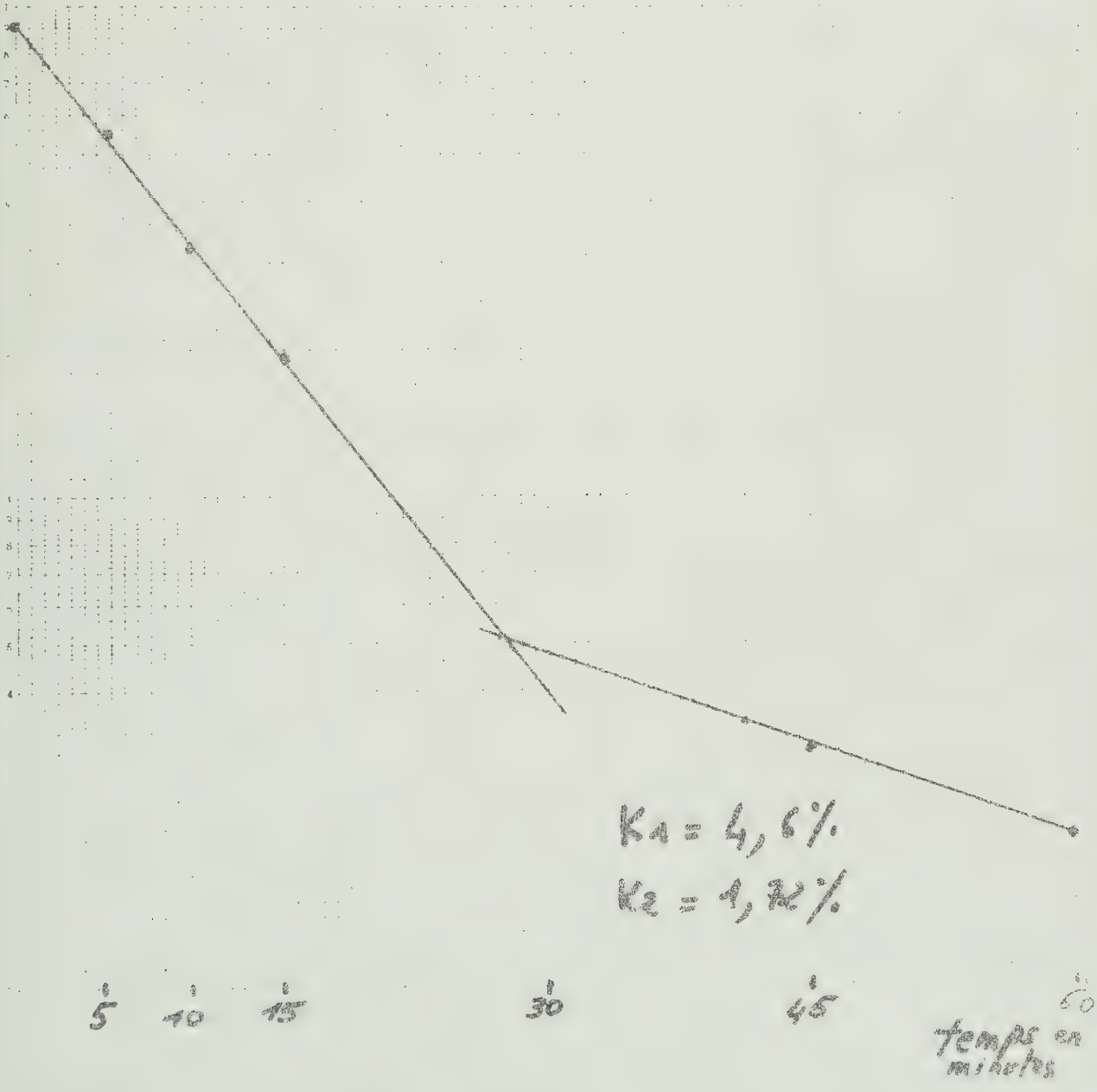
$K_1$ = 11,2 %

$K_2$ = 0

clearance de la B.S.P

Mr G... Jean. Luc

[OBS. XII]




$K_1 = 4,6\ \%$

$K_2 = 1,32\ \%$

RECAPITULATIF DES DIFFERENTES

VALEURS DES CLEARANCES DE LA B.S.P.

| | VALEUR DE K1 (%) | DELAI D'APPARITION DE K2 (minutes) | VALEUR DE K2 (%) |
|---|---|---|---|
| OBSERVATION III Mr.L... René | 9,5 | 15 | 1,2 |
| OBSERVATION V Mr.R... Pierre | 6,5 | 30 | I,I |
| OBSERVATION VI Mr.C... Guy | 3,7 | 40 | I,2 |
| OBSERVATION VII Mr.A... Abdel. | 8,7 | 25 | I,5 |
| OBSERVATION VIII Mme.A... Angèle | 9 | I5 | I,I |
| OBSERVATION X Mr.V... Grégoire | 7,8 | 20 | 0,9 |
| OBSERVATION XII Mr.T...V... Clung | II,2 | I5 | 0 |
| OBSERVATION XII Mr.G... Jean-Luc | 4,6 | 30 | I,72 |

Il ressort de ces examens :

- Qu'il existe toujours une deuxième pente P2 ; ce fait est toujours pathologique, et traduirait, comme nous l'avons dit plus haut, l'existence d'anomalies de l'excrétion biliaire de la B.S.P.

- Que le délai d'apparition de la deuxième pente P2 est relativement bref, puisqu'il se situe en moyenne autour de 25 minutes.

- Que la clearance KI, si elle n'est pas effondrée, est globalement diminuée,

- alors que la pente P2 est pratiquement horizontale dans six de nos cas, la clearance atteignant même la valeur 0 dans un cas (Obs. XI).
Cette constatation est utile pour comprendre la pathogénie de ces ictères ; nous y reviendrons.

- o - o - o - o -

Après avoir examiné ces ictères sur le plan clinique, puis biologique, il nous reste à en décrire, brièvement, les aspects radiologiques et anatomopathologiques.

Sur le plan radiologique :

La radiologie des voies biliaires, dans ces ictères où il n'y a pas d'obstruction mécanique vraie (calculs par exemple), ne nous a guère fourni de renseignements, comme il était prévisible chez des malades ictériques.
(Il est en outre souvent difficile matériellement de faire ces examens chez des malades opérés récents, pour lesquels l'ictère est souvent au deuxième plan)
dans l'observation I, une biligraphie a été faite au 4ème jour de l'ictère. Les voies biliaires sont mal opacifiées, paraissent visibles vers la 45ème minute. La vésicule est normale.

Dans l'observation VI, les voies biliaires sont également tardivement et mal opacifiées. Il existait en outre, semble-t-il, une malformation des voies biliaires, que le décès du malade a empêché de vérifier radiologiquement.
Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude radiologique de ces ictères, qui puisse nous permettre de comparer les résultats obtenus.

Sur le plan anatomo-pathologique :

N'ayant pu faire chez nos malades de ponction biopsie hépatique, nous ne disposons que des compte-rendus histologiques des autopsies des quatre malades décédés de notre série.

- Dans l'observation III, où le malade est brutalement décédé d'une infection massive de la paroi, le foie et les voies biliaires étaient normaux, tant macroscopiquement qu'histologiquement.

- Dans l'observation IV, malade opéré d'un volumineux chorio-épithéliome para rénal gauche, le foie est truffé de nodules métastatiques, hémorragiques et nécrotiques, comme tout le reste de l'abdomen.

- Dans l'observation VI, malade décédé à la suite d'un triple remplacement valvulaire, rien de particulier n'a été relevé sur le plan hépato-biliaire.

- Dans l'observation X, décès après lobectomie supérieure droite, l'histologie ne relève là aussi aucune anomalie, et on ne retrouve pas la cause du décès.

(DISCUSSION ETIO-PATHOGENIQUE)

Après avoir étudié ces ictères, cliniquement et avec l'aide du laboratoire, il nous reste à en discuter l'étiologie et la pathogénie.

Nous sommes donc en présence d'ictères qui, très schématiquement,

- surviennent quelques jours après l'intervention, elle-même souvent prolongée, et régressent spontanément en quelques jours ou semaines.
- sont accompagnés d'une hyperbilirubinémie à nette prédominance conjuguée.
- avec des clearances de la B.S.P. très anormales.

Nous articulerons notre discussion autour des deux évidences suivantes ; puisqu'il y a ictère, donc hyperbilirubinémie, celle-ci provient nécessairement :

- soit d'un excès de production
- soit d'une hypoexcrétion de ce pigment,

les deux mécanismes pouvant bien entendu être imbriqués.

Après avoir analysé le rôle de chacun de ces facteurs, nous rechercherons dans le métabolisme de la bilirubine la clé de la compréhension de ces ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs de l'adulte.

L'HYPERPRODUCTION de BILIRUBINE, en période post-opératoire reconnaît l'hémolyse comme cause majeure.

Celle-ci peut se produire, en excluant les incompatibilités transfusionnelles, à la suite d'une transfusion de sang, même isogroupe et isorhésus, ou à la suite de la résorbtion d'un hématome.

- Dans le cas d'une transfusion sanguine, la destruction des hématies du donneur libère une importante quantité d'hémoglobine, précurseur de la bilirubine. (18).

(Rappelons que la destruction moyenne des hématies arrivées au terme de leur vie normale -120 jours environ- libère quelques 6 g d'hémoglobine par jour, soit une production de 250 mg de bilirubine -Hecht-).

Cette hémolyse du sang transfusé dépend de plusieurs facteurs :

- la nature de la solution conservatrice : une unité de sang conservé sur milieu A.C.D. peut renfermer jusqu'à 100 mg % d'hémoglobine libre ; ainsi une transfusion de 5 l de sang peut-elle apporter 5 g d'hémoglobine libre, et ce en très peu de temps.

- les traumatismes lors du transport, le procédé d'injection accéléré, le réchauffement prolongé ou trop rapide du sang conservé sont autant de facteurs qui fragilisent les hématies donneur, et favorisent l'hémolyse.

- Enfin la durée de conservation du sang est un facteur important de l'hémolyse :
pour Phelip (76), 24 heures après la transfusion sanguine, 8% des hématies du donneur sont hémolysées si le sang était conservé depuis 14 jours, 24% si il l'était depuis 28 jours. Si l'on suppose que 10% des hématies transfusées ne sont pas viables, 1 l de sang transfusé entraîne la libération de 12 g d'hémoglobine, soit environ 450 mg de bilirubine.

Croizat et coll. (23) ont par ailleurs montré que la résistance globulaire du sang des flacons destinés à la transfusion est d'autant plus basse que le sang est conservé depuis plus longtemps.

Dans le cas de la résorbtion d'hématomes,

L'hémolyse est d'autant plus importante qu'ici la quasi totalité des hématies sera lysée ; si l'on se souvient que l'hémolyse de 0,5 l de sang produit environ 2500 mg de bilirubine libre (Schalm, 86), on mesure l'importance de ce phénomène.

Nous retrouvons ces éléments étiologiques dans nos observations :

- tous nos malades ont reçu du sang, en per et/ou en post-opératoire :
  deux d'entre eux (Obs. IV et XII) ont reçu plus de 8 l de sang ; 8 en ont reçu plus de 3 litres ; deux ont été opérés sous C.E.C.

- en ce qui concerne les hématomes post-opératoires, rappelons que dans l'observation I une réintervention a été nécessaire pour drainer un volumineux hématome de l'arrière cavité des épiploons.

Mais si il est aisé de trouver des causes hémolytiques à ces ictères post-opératoires, il faut aussi remarquer que :

1°)- Dans certains cas, les transfusions sanguines ont été minimes ; dans les observations I, V, X, XI, l'apport sanguin a été inférieur ou égal à 2 litres, ce qui n'a pas empêché l'ictère d'apparaître.

2°)- Toutes les interventions ne sont pas, fort heureusement, suivies d'hématomes.

3°)- Toutes les transfusions sanguines ne sont pas suivies d'ictères, même les plus abondantes : cette complication n'est pas retrouvée après 63 transfusions de plus de 3 litres par 24 heures (36), après 209 transfusions de plus de 5 litres (103), après une transfusion de 28 litres en 24 heures (1), ou de 4 litres en dix minutes (100).

4°)- Enfin et surtout la nette prédominance de bilirubine conjuguée qui se dégage de nos observations va contre cette étiologie hémolytique. Elle ne peut cependant exclure le rôle d'une hémolyse ;
le taux excédentaire de forme libre peut en effet dépasser le pouvoir épurateur du foie, surtout si celui-ci est lésé, au point que cette surcharge entraîne un retour de bilirubine conjuguée dans la circulation ; cette dernière atteint ainsi des taux élevés comparativement à ceux de la forme libre, comme l'ont montré les travaux de Tisdale et coll., Schalm et Weber (86, 97).

Il est intéressant de remarquer ici que notre observation VI semble illustrer ce phénomène : chez ce malade opéré sous C.E.C., l'hémolyse est manifeste, puisque l'hémoglobine plasmatique est dosée à 45 mg/1000, (la normale ne dépassant pas 3 mg/1000) ; cependant, pour une bilirubinémie totale à 66 mg/litre, on trouve 39 mg, soit 60% de bilirubine conjuguée, résultat à priori étonnant.

Les quatre remarques précédentes font apparaître que, si l'hémolyse transfusionnelle ou la résorbtion d'hématomes peuvent être rendus responsables de l'existence d'ictères post-opératoires, (12, 53, 76, 79), ils sont :

- insuffisants à eux seuls pour créer ces ictères
- non indispensables, puisque des ictères peuvent se voir sans transfusions abondantes, et sans qu'il y ait d'hématomes. (Dans l'observation X, le malade a reçu 0,5 litre de sang, et il n'y avait pas d'hématome à l'autopsie).

L'hyper-production de bilirubine, si elle joue un rôle, ne suffit donc pas à expliquer ces ictères, et il nous faut discuter maintenant la part de l'hypoexcrétion dans leur génèse.

L'INSUFFISANCE HEPATIQUE POST-OPERATOIRE

est un concept relativement récent, étayé par des arguments anatomiques et biologiques.

Histologiquement, l'étude des biopsies opératoires a montré que la lésion primordiale est une nécrose parenchymateuse, de plus en plus marquée à mesure que l'intervention se prolonge (90, 103).

Chez l'animal, en microscopie électronique, la lésion fondamentale affecterait le pôle vasculaire de l'hépatocyte, dont les microvillosités seraient diminuées en nombre, et dont la membrane serait aplatie ou interrompue (40).

Nous n'avons pas eu la possibilité de vérifier ces notions, faute de biopsies hépatiques en période ictérique. Dans les quatre cas où une autopsie a été faite, il n'a pas été retrouvé de lésionsspécifique au niveau du parenchyme hépatique.

Sur le plan fonctionnel, l'hyperbilirubinémie, et surtout la clearance de la B.S.P. autorisent à parler d'insuffisance hépatique post-opératoire ;
La clearance de la B.S.P. est abaissée dans 7 des 8 cas où elle a été mesurée. Le huitième cas (obs. VIII) est à la limite de la normale si l'on ne considère que la première pente PI, mais très anormal en ce qui concerne les prélèvements tardifs, qui font apparaître une clerance K2 = 0.

Cet examen permet en outre de cerner plus précisément le désordre intime qui est la cause de cette insuffisance post-opératoire. Nous y reviendrons au chapître du métabolisme de la bilirubine.

Disons cependant que divers travaux (42, 76) ont montré que la clearance de la B.S.P. (42) ainsi que des tests statiques tels que le taux de prothrombine, la bilirubinémie, les transaminases, phosphatases alcalines, tests de floculation, pouvaient subir des modifications suffisamment concordantes pour autoriser à parler d'insuffisance hépatique post-opératoire.

Notre expérience, dépourvue de réelle valeur statistique, ne nous permet de parler de concordance qu'en ce qui concerne les résultats des clearances de la B.S.P.

Mais quels sont, au cours d'une intervention, les phénomènes susceptibles d'induire une insuffisance hépatique ?

L'hépatotoxicité des anesthésiques a été amplement étudiée : (35, 44, 64, 76, 80, 101, etc...).
Il ressort d'études analytiques des différentes drogues employées pour donner ou entretenir l'anesthésie, qu'aucune d'entre elles ne présente une toxicité hépatique statistiquement significative.

En ce qui concerne l'éventuelle hépatotoxicité de l'halothane (Fluothane*), si souvent incriminé dans le passé, et administré à la plupart de nos malades, nous citerons Willkinson (104), qui résume ainsi l'opinion communément admise :

"Les relations précises entre les anesthésiques et les complications de l'anesthésie ne sont pas parfaitement définies, mais quelques faits sont clairs : le Fluothane n'est pas un réel toxique pour le foie(...) Il reste à démontrer la réalité d'éventuels phénomènes de sensibilisation à cette drogue, ou de la production de métabolites toxiques ou antigéniques, chez de rares individus".

Si donc les anesthésiques seuls ne peuvent être rendus responsables de l'insuffisance hépatique post-opératoire, le choc opératoire, lui, contribue de façon certaine à affaiblir la capacité fonctionnelle du foie.

Le choc est un élément quasi constant de toute intervention chirurgicale.
Défini comme une baisse du volume sanguin circulant efficace (76), il peut fort bien exister en dehors de toute hypotension manométrique.

Cette diminution du volume sanguin efficace, outre les causes telles que les hémorragies importantes, peut provenir d'une diminution du débit cardiaque, secondaire à une baisse de la pression de remplissage du coeur, elle-même due à la vasodilatation des anesthésiques (46).

Cet état de choc entraîne immédiatement une baisse du régime circulatoire des différents organes, dont les conséquences ont été particulièrement étudiées au niveau du foie :

- Le débit portal serait plus affecté que le débit artériel hépatique (6, 70), ceci en raison d'un spasme veineux mésentérique et sus-hépatique.
  Il s'ensuit une élévation des résistances à ces niveaux, responsable d'un agrégat globulaire dans les sinusoïdes hépatiques.

- Une hypertension portale (37, 38, 63)
- voire même une circulation portale rétrograde (74).

Pour d'autres, le phénomène initial serait l'agrégat globulaire dans les sinusoïdes hépatiques.

Signalons que ces différents phénomènes se traduisent, sur le plan histologique, par une nécrose cellulaire hépatique, prédominant dans la région centro-lobulaire (105).

L'ictère dû au choc opératoire apparaît alors comme une insuffisance cellulaire hépatique, dont on rapproche l'insuffisance rénale discrète et fugace observée chez certains de nos malades, chez lesquels l'élévation modérée du taux de l'urée sanguine était souvent associée à une oligurie (Obs. II, III, IV).

Les anesthésiques, dont nous avons montré l'absence de toxicité hépatique spécifique, peuvent aggraver l'hypoxie tissulaire qu'entraîne ces perturbations hémodynamiques :
Les altérations fonctionnelles hépatiques attribuées aux anesthésiques sont en effet prévenues par l'administration de grandes quantités d'oxygène (10, 45, 64, 69,).
L'hypercapnie, à elle seule, pourrait même entraîner une baisse de la clearance de la B.S.P.

"De récentes études suggèrent que les drogues administrées tant avant qu'après l'acte opératoire, communes à toutes les techniques, peuvent abaisser inopinément les pressions d'oxygène ; ce fait, persistant plusieurs heures, pourrait entrer dans les étiologies des ictères post-opératoires précoces". (Vikers, 101).

-o-o-o-o-o-o-o-

Ainsi donc, les différents éléments qui constituent le choc opératoire, parmi lesquels les anesthésiques n'auraient qu'un rôle aggravant, peuvent de façon certaine être à l'origine de l'installation de cette insuffisance hépatique post-opératoire, de type cellulaire.

Avant d'en aborder des causes plus hypothétiques, disons qu'elle apparaîtra d'autant plus volontiers que le terrain sera plus favorable ; c'est le cas des "fragilités" hépatiques, acquises notamment par :

- L'éthylisme (Obs. VII, IX)
- L'insuffisance cardiaque (Obs. VI et VII), dont on sait qu'elle peut entraîner des altérations fonctionnelles hépatiques mineures, bien avant le stade tardif de la cirrhose cardiaque.
- L'infection qui peut à elle seule être responsable d'ictères, soit microbiens, soit par des mécanismes fonctionnels (28, 72, 73).
  On peut en rapprocher l'évidente altération hépatique des foies métastatiques, cas de notre observation IV.
- Les carences nutritionnelles, les anémies (Obs. II).

Parmi les causes plus hypothétiques d'insuffisance hépatique post-opératoire, signalons le concept d'"ictère du stress".

Il est évoqué par Phelip (76) ; cet auteur évoque à ce sujet des travaux expérimentaux, qui, chez l'animal soumis à un traumatisme crânien, montrent une baisse du flux sanguin hépatique, et un allongement du temps de circulation au travers du foie (106).

A l'appui de cette hypothèse, il cite le cas d'un malade qui a présenté, dans les suites précoces d'une intervention intra crânienne, un ictère et un moeléna témoin du réveil d'un ulcère duodénal assymptomatique depuis cinq ans, et rapproche ainsi ces ictères des ulcères aigus post-opératoires ou "ulcères du stress".

Phelip évoque un éventuel déséquilibre hypothalamique qui serait le primum movens des altérations hépatiques post-opératoires, tout en reconnaissant qu'il ne s'agit là que d'hypothèses non vérifiées.

Il faut discuter ici le rôle des <u>facteurs locaux</u> per ou post-opératoires :

Dans nombre de nos observations, en effet, (Obs. I, III, IV, V, VI, VIII, IX, XI), la nature même de l'intervention, (curage ganglionnaire hépatique et coeliaque par exemple), ou les découvertes de réintervention (hématome intra-péritonéal dans l'observation V) pourraient à première vue faire penser à une origine mécanique de ces ictères, par inflammation du pédicule hépatique ou atteinte directe des voies biliaires extra-hépatiques.

Disons cependant que, si ces phénomènes peuvent jouer un rôle dans la genèse de ces ictères post-opératoires, ce rôle n'est pas déterminant, pour les raisons suivantes :

- certaines observations n'ont comporté aucun traumatisme de la voie biliaire principale, ni pendant ni après l'acte opératoire, ce qui n'a pas empêché l'ictère d'apparaître. (Obs. II, VII, X).

- Toutes les interventions qui traumatisent plus ou moins le pédicule hépatique ne sont pas nécessairement suivies d'ictères.

Ce fait n'est donc ni nécessaire, ni suffisant.

- Enfin, sur le plan biologique, on ne retrouve pas l'élévation du taux des phosphatases alcalines, signe pourtant quasi constant dans les ictères par obstruction.

-o-o-o-o-o-o-

Ainsi donc, et pour nous résumer, il y a, pendant et/ou après l'intervention :

- d'une part hyperproduction de bilirubine, d'origine hémolytique.
- et d'autre part hypoexcrétion de ce pigment, par insuffisance cellulaire hépatique liée au choc opératoire.

Si nous connaissons donc les causes générales qui président à l'installation de l'ictère post-opératoire, il nous reste à préciser quel est, à l'échelon cellulaire, le trouble qui est à l'origine de l'hypoexcrétion de la bilirubine.

Pour ce faire, nous suivrons les différentes étapes du métabolisme de ce pigment, ce qui nous conduira à formuler une nouvelle hypothèse étio-pathogénique.

L'étude de la formation de la bilirubine a été l'objet de découvertes récentes (39)

Si l'on injecte à un homme un précurseur radio-actif de l'hème (glycine marquée au C 14) on voit apparaître deux fractions totalement différentes de bilirubine radio-active :

La bilirubine tardive apparaît vers le 120ème jour, et provient du catabolisme des globules rouges, détruits au terme de leur sénescence.

La seconde fraction de bilirubine radio-active, beaucoup plus faible (10 à 20%), apparaît dans les dix premiers jours qui suivent l'introduction du marqueur : c'est la bilirubine précoce, fort peu étudiée jusqu'à une période récente.
Elle provient d'une double source :

- Pour la plus grande part, elle provient directement de l'hépatocyte lui-même, qui est capable de synthétiser les précurseurs de l'hème, et, à partir de ces composés, de la bilirubine.

- La seconde source de bilirubine précoce est médullaire, et suscite encore des discussions.
  On évoque : (24)

  . la destruction précoce de certains érythrocytes dans la moelle osseuse, avant même leur passage dans le sang

  . un excès de production de l'hème ou de ses précurseurs par rapport aux possibilités de l'hémoglobino-genèse, d'où formation de bilirubine précoce aux dépends de l'hème ou de ses précurseurs.

  . la formation de bilirubine à la suite du catabolisme de l'hémoglobine des noyaux expulsés des érythroblastes lors de leur maturation en érythrocytes.

Lors du transport plasmatique, toute la bilirubine, précoce et tardive (à l'exception de la fraction synthétisée directement par l'hépatocyte) est fixée uniquement par l'albumine, dont 1 gramme fixe environ 16 mg de bilirubine libre (24). Celle-ci va donc parvenir aux sinusoïdes hépatiques, et au pôle vasculaire de l'hépatocyte.

Dans le métabolisme hépatocytaire de la bilirubine, nous distinguerons trois étapes.
Ce chapître nous intéressera d'autant plus que nous avons montré l'existence d'une insuffisance cellulaire hépatique post-opératoire.

- La captation hépatocytaire :

Arias et collaborateurs (60) ont récemment montré l'existence d'accepteurs protéiniques, intra-cytoplasmiques, appelés fractions Y et Z ; ils se comportent, vis-à-vis de la bilirubine de façon similaire à l'albumine du plasma en deçà de la membrane.
Après avoir quitté son vecteur plasmatique (l'albumine), la bilirubine traverserait la membrane par diffusion facilitée, pour être prise en charge par ces accepteurs.

- La conjugaison intrahépatocytaire

est désormais bien connue, et nous la résumerons rapidement en rappelant que :(7, 93)

- 80 à 85% de la bilirubine est glucurono-conjuguée, sous l'influence d'une enzyme microsomale, la glucuronyl-transférase. Cette glucurono-conjugaison se ferait dans le réticulum endoplasmique, au niveau duquel la bilirubine serait transportée par les accepteurs spécifiques Y et Z dont nous avons parlé plus haut.

- Les 15 à 20% restants sont en majeure partie sulfo-conjuguée. Il est possible qu'existent des conjugués bilirubine-glycine, ainsi que des esters phosphoriques de la bilirubine.

- L'excrétion hepatocytaire de la bilirubine conjuguée demeure l'étape la moins connue.
C'est pourtant là que réside la clé de la compréhension des ictères post-opératoires que nous étudions.

Les mécanismes par lesquels la bilirubine conjuguée est transportée du lieu de conjugaison jusqu'au pôle biliaire de la cellule hépatique ne sont pas connus.

Les deux structures qui paraissent intervenir dans ce processus d'excrétion sont les lysosomes et les canalicules biliaires initiaux, c'est-à-dire la membrane cellulaire du pôle biliaire de l'hépatocyte, puisque ces canalicules biliaires initiaux n'ont pas de paroi propre (25).

Un récent travail d'Arias (2) indique la multiplicité des mécanismes excréteurs pour les anions organiques, parmi lesquels on compte la bilirubine conjuguée, la B.S.P., les sels biliaires, etc...

C'est ainsi que chez le mutant Corriédale, homologue chez le mouton du Dubin-Johnson chez l'homme, les sels biliaires sont parfaitement excrétés, alors que la bilirubine conjuguée ou la B.S.P. ne le sont pas, ou mal.
L'auteur spécule sur une carence de transporteurs hypothétiques, sur une perturbation de la traversée de la membrane du canalicule biliaire initial.

Quant au transport maximum de la bilirubine (Tm), disons simplement qu'il ne paraît limité ni par la captation, ni par l'excrétion ;
Le facteur limitant serait la concentration dans la bile de la bilirubine conjuguée (24).

Rappelons enfin que, à l'état normal, toute la bilirubine de la bile est conjuguée, et que, lorsque cette bilirubine conjuguée régurgite dans le sang, elle est

également transportée par l'albumine du plasma, tout comme la bilirubine libre ; mais la solidité des attaches contractées avec l'albumine est différente d'un cas à l'autre, puisque la bilirubine conjuguée, lorsqu'elle régurgite dans le sang, passe dans les urines, probablement par un mécanisme de filtration glomérulaire.

Il existe toutefois des conditions pathologiques, chez l'homme, (maladie de Criggler-Najjar), où la bilirubine libre peut passer de l'hépatocyte dans la bile canaliculaire sans conjugaison préalable, voire même du plasma directement dans l'intestin.

Quant au métabolisme intestinal de la bilirubine conjuguée, il est assez bien connu, et nous intéressera moins ici.

Elle est réduite sous l'action des bactéries intestinales, notamment Escherichia Coli, en urobilinogènes (stercobilinogènes etc...), dont la plus grande partie est éliminée dans les selles, oxydée en urobilines (stercobilines etc...) ; le reste est absorbé par l'intestin, et excrété dans les urines. Signalons ici que l'existence du classique cycle entéro-hépatique de l'urobilinogène est actuellement mise en doute par plusieurs auteurs (7).

-o-o-o-o-o-

Au terme de cet exposé, nous émettons donc l'hypothèse suivante ;

C'est au stade de l'excrétion hépatocyto-canaliculaire de la bilirubine conjuguée que réside le mécanisme intime responsable de l'apparition des ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs de l'adulte.

Autrement dit, l'hémolyse, lorsqu'elle existe (par suite de transfusions sanguines, ou de la résorbtion d'hématomes), le choc opératoire, qui existe quasiment toujours (surtout dans des interventions longues comme les nôtres) entraînent une insuffisance hépatique de type

cellulaire, et plus précisément, à l'échelon de l'hépatocyte, un trouble de l'excrétion de la bilirubine conjuguée, qui régurgite alors dans le sang.

Cette hypothèse s'appuie sur des arguments qui ont été déjà en partie développés :

- Nous avons montré que le tableau réalisé était celui d'une insuffisance métabolique hépatocytaire.
  Il n'y a pas de signes réels de cytolyse (les transaminases S.G.P.T. sont sensiblement normales).
  Il n'y a pas non plus de signes de cholestase intra-hépatique : le taux des phosphatases alcalines est le plus souvent normal, ou très modérément augmenté.
  On ne retrouve pas l'aspect histologique de la cholestase, avec ses thrombi-biliaires centro-lobulaires.

- Il y a une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, même en cas d'hémolyse, ce qui prouve que la captation et la conjugaison intra-hépatocytaire de la bilirubine ont bien lieu ;

- Les résultats de la clearance de la B.S.P., très concordants dans notre série, évoquent un trouble de l'excrétion de la bilirubine conjuguée, comme l'ont montré les travaux de Caroli et coll., déjà exposés (14).

-o-o-o-o-o-o-

Le tableau ainsi réalisé présente d'intéressantes analogies avec le syndrome de Dubin-Johnson.
Ce syndrome (ou maladie ?) a été décrit en 1954, et une centaine de cas environ a été publiée (4, 15, 20, 27).

Rappelons qu'il s'agit d'un ictère chronique familial non hémolytique à bilirubine conjuguée ;

- Cliniquement, il existe un ictère d'installation progressive, peu intense en règle générale.
Il s'accompagne dans 80% des cas de douleurs de l'hypocondre droit, d'asthénie, d'anorexie.

Les urines sont foncées une fois sur deux, on note parfois une décoloration des selles.
Le foie est souvent augmenté de volume, lisse, ferme, sensible.

- L'ictère évolue par poussées, entrecoupées de rémissions. Le pronostic à long terme semble bon.

- C'est sur le plan biologique que les analogies avec les ictères post-opératoires sont intéressantes :

. La bilirubinémie est rarement très élevée ; elle est trouvée essentiellement sous la forme conjuguée.

. Phosphatases alcalines, transaminases, cholestérolémie, tests de floculation sont quasi normaux.

. L'étude de l'épuration de la B.S.P. montre des anomalies particulières à ce type d'ictères (67) : rétention exagérée du colorant dans un premier temps, suivie d'une remontée secondaire du taux sanguin de la B.S.P. au-delà de la 45ème minute, ce qui donne une pente P2 ascendante.

. Macroscopiquement, on observe la présence d'un pigment noir, tatouant le foie.
Histologiquement, il y a une surcharge pigmentaire diffuse et uniforme, qui prédomine sur les hépatocytes de la région centro-lobulaire, dont la microscopie électronique montre qu'elle est à disposition péricanaliculaire (20).

. Le pigment en question, qu'on a dit apparenté à la famille des lipofuchsines, appartiendrait en réalité à la série des mélanines. (Caroli parle de "mélanose hépatique"), (15).

Si ce type d'ictère semble assez éloigné de ceux qui nous préoccupent, ne serait-ce que par la présence de cette pigmentation hépatique, il faut savoir que toutes les formes de passage existent entre ces ictères du type Dubin-Johnson et ceux du type décrit par Rotor (82).

Dans ce dernier cas, si la clinique est pratiquement identique au Dubin-Johnson, il n'y a pas de pigmentation hépatique, et la pente P2 du test d'épuration de la B.S.P. n'est pas ascendante, mais voisine de l'horizontale.

On retrouve alors tout à fait le profil de nos ictères post-opératoires.

Pour la majorité des auteurs, l'origine de ces ictères chroniques à bilirubine conjuguée serait un trouble enzymatique, ici congénital, portant sur l'excrétion hépatocyto-canaliculaire de la bilirubine conjuguée, ce qui conforte l'hypothèse pathogénique que nous avons faite.

-o-o-o-o-o-o-

Il resterait à démontrer la réalité des faits supposés.

On peut cependant raisonnablement supposer que c'est dans une meilleure connaissance des mécanismes qui régissent l'excrétion hépatocytaire de la bilirubine conjuguée, notamment des différents transporteurs et enzymes qui doivent intervenir à ce moment, que se trouve la clé de la pathogénie de ces ictères post-opératoires précoces d'apparence primitifs de l'adulte.

-o-o-o-o-o-o-o-
-o-o-o-o-o-
-o-o-

# C O N C L U S I O N

Nous avons rapporté I2 observations d'ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs de l'adulte.

Voici les données qui méritent d'être retenues:

- Cliniquement, ils'agit d'ictères qui surviennent dans la première semaine qui suit l'intervention, celle-ci étant toujours de longue durée.

  = Ils sont volontiers isolés sur le plan fonction-nel, disparaissent sans traitement en quelques jours ou semaine, sans laisser de traces.

  = Leur survenue n'est pas exceptionnelle, et serait très certainement assez fréquente si ils étaient systématiquement recherchés.

- Biologiquement, ils se résument à une hyperbilirubinémie à nette prédominance de bilirubine conjuguée.

  = Les autres tests statiques de la valeur fonctionnelle hépatique ne sont pas ou peu perturbés.

  = L'étude de la clearance de la B.S.P (Bromosulphone-phtaléine), examen de grande valeur ici, met en évidence des anomalies caractéristiques, traduites par l'existence constante d'une deuxième pente P2 pratiquement horizontale.

- Sur le plan étiopathogénique, ils résultent à la fois d'une hyperproduction de bilirubine, par l'hémolyse consécutive aux

transfusions sanguines et/ou à la résorbtion d'hématomes,et de l'insuffisance métabolique hépatocytaire créée par le choc opératoire,au cours du quel existent des perturbations hé-modynamiques qui peuvent être agravées par les anesthésiques.

L'étude détaillée du métabolisme de la bilirubine, à l'échelon de la cellule hépatique,confrontée aux constatations précédentes,permet d'avancer l'hypothèse pathogénique suivante, que des études plus approfondies ,notamment histo-chimiques,permettraient sans doute de vérifier:

L'acte opératoire et les différents phénomènes qui l'accompagnent peuvent déclencher,chez un sujet antérieurement sain sur le plan hépato-biliaire,un trouble temporaire du système d'excrétion de la bilirubine conjuguée;

Ce trouble,qui consiste probablement en l'inhibition d'enzymes qui permettent le passage le passage de la la bilirubine conjuguée à travers la membrane cellulaire du pôle biliaire de l'hépatocyte,serait responsable des ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs de l'adulte.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o
-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o

# B I B L I O G R A P H I E

N°I ANDRE R. et HAENGEL (Mme.A)-Transfusion de 7I flacons de sang en 24 heures.III° congrès National de transfusion sanguine,LYON (I960)-Masson éd.,I96I,247,248

N°2 ALPERT S.,MOSHER M.,SHANSKE A.,ARIAS I.M.-Multiplicity of hepatic excretory méchanisms for organic anions-J.gen.Physiol.Fev.I969,53,238-247

N°3 ARIAS I.M.-étude de l'ictère chronique familial non hémolytique avec bilirubine conjuguée et pigment non identifié dans le foie- Am.J.Med.,oct I96I,3I,5I0-5I8

N°4 ARIAS I.M,JOHNSON L,WOLFSON S.-BIliary excretion injected conjugated and unconjugated bilirubine by normal and gunn rats.-Am.J.Physio. I96I-20 -I09I-I094

N°5 ASHFORD T.P,BURDETTE W;J -RESponse of the isolated perfused parenchyma to hypoxia. Ann. Surg.I965-I62- I9I-207

N°6 BASHOUR F.A,Mc CLELLAND R.Splanchnic circulation in choc-Gadtroenterology I967,52 n°2, 46I-467

N°7 BILLING P.H,COLE P.G.,LATHE G.H-Excrétion of bilirubin as glycuronide giving direct Van Den Bergh reaction.-Biochem.J. avr.I957,65 n°4,774-784

Histoire

N°8 BIRT R.C,BOULTON T.B.-Ictère post opératoire d'un cas-Anaesthesia,janv. I965,20 n°I,79-85.

N°9 BOFINGER H. Le syndrome hépato-rénal post opératoire sera-t-il moins dangegeux avec l'anesthésie moderne.-Zbl.Chir.,juin I956 n° 24,982-993

N°I0 BURNS T.S.H.,MUSHIN W.W,ORGANE G.S.W.,ROBERTSON J.D- Clinical investigations of Fluothane.Brit.Med.J.I957-2-n°3I,483-490.

N°II CACHIN. Les ictères post-opératoires-Actualités hépato-gastro entérologiques de l'Hotel-Dieu: Les ictères.I962-I72-I85.

N°I2 CAROLI J.,PARAF A.,CHAMPEAU J.,DESVIGNES (Mme?-Les ictères post-opératoires non hémolytiques,pleiochromiques à bilirubine directe (rôle probable du sang de conserve) Arch.Mal.Ap.Dig.,I960,39 n°II ,I072-I083.

N°I3 CAROLI J.,PARAF A.,CHAMPEAU J.,DESRIGUES M.Les ictères de la gastrectomie?Arch.Mal.Ap.Dig. I950-39-I057-I085

N°I4 CAROLI J.,NYS A.,ALLIOT F.-Pentes d'élimination de la B.S.P. après injection unique.Leur valeur diagnostique dans les maladies hépato-biliaires.Sem.Hôp.Paris (Path.et Bio) I956-32-n°6;I0I3-I02I

N°I5 CAROLI J.,JULIEN C.,POUSSET J;L. -La maladie de Dubin-Johnson - Rev.Med.Chir.Mal.Foie;I965-40 n°3;I33-I58

N°I6 CARTIA O.- Action d'un hépatoprotecteur sur le traitement pré et post-opératoire.-Gazz.med.ital.-I970-I29- n°7, 294-302

N°I7 CASAL M.A.-Ictères post-opératoires par suscharge pigmentaire- Prensa Méd.Argent.-I966-53 n°37;202I-2027

N° I8 CAZAL P. Hémolyse post transfusionnelle,in WAITE R.: actualités en transfusion sanguine;Masson ed.Paris I967.

N° I9 COLE P.G.,LATHE G.H-Separation of serum pigments giving direct and indirect Van Den Bergh reaction. J. Clin. Path.I953-6-;99-I04

N°20 COPPO.M.,AGNOLUCCI M.T.,MUSCATELLO U.Syndrome de Dubin-Johnson.Rev.med.chir.mal.foie-I965-40-n°3;I27-I32

N°2I CLAUBERG G.Etude de l'influence de l'anesthésie par inhalation et de l'intervention sur la fonction hépatique: En particulier l'halothane.-Anaesthesist oct I970;I9 n°I0, 387-392.

N°22 CRAAFORD C.,NORBERG B.,SEENING A.,-Disturbances in fluid and electolytes balance with extracorporal circulation. Acta.chir.scand.I957-II3-;4I5-4I7.

N°23 CROIZAT P.,REVOL L.,FAVRE-GILLY J.Contribution à l'étude de la transfusion sanguine.Les ictères post-transfusionnels et la notion d'hémolyse exogène.Rôle de l'hémolyse dans le shock.J.med.Lyon I947-650-83à 96.

N°24 DARNIS F.,DUBRISAY J. L'exploration fonctionnelle hépatique Encyclopédie Medico-chirurgicale-Foie-Pancréas.I970-7007 B I0.

N°25 DARNIS F. Structures hépatiques.E.M.C foie-pancréas.I969; 7005 A I0.

N°26 DARNIS F.,MOSSE A.,RICHARD A.,ORCEL L.,OUDEA P.Contribution à l'étude de la cholestase intra hépatique récidivante bénigne- Arch.mal.app.dig.,I966,-55-n°I2.II07-II27.

N°27 DUBIN I.,JOHNSON F.B. Chronic idiopatic jaundice with unidentified pigment in liver cells:New clinical and pathological entity with report of I2 cases.-Medicine, I954,-33- I55-I97.

N°28 DEROT M.,TUTIN M.,BENACERRAF, WACJENER, LEGRAIN M. Les ictères infectieux secondaires aux septicémies à point de départ urinaire.Rev. du prat.I966,XVI,30;4059-4064. Rev med.chir.mal.foie I965,40,43-68; J.urol.et nephrol. I965-7I-835à 849.

N°29 DYKES M.H.M.,WALZER S.G. Dysfonctio hépatique pré et post-opératoire.Surg.gyn.Obst. I967-I24-n°4,747-75I

N°30 ELEY A.,HARGREAVES T.,LAMBERT H.P.Jaundice in severe infection.Brit.med.J. I965-2,75-77

N°3I EPSTEIN R.M.,WHEELER H.O.,FRUMIN M.J, HABIF D.V.,PAPPER, BRADELEY S.E.:The effect of hypercapnia on estimated hépatic blood flow,circulating splanchnic blood volume and hépatic sulfobromophtaleine clearance during général anesthesia in man.J;clin.invest. I96I-40-N° 3,592-598.

N°32 FARIA-BLANC V. Anesthésie et insuffisance fonctionnelle hépatique;étude comparative selon lemode d'anesthésie. Ann.anesth.franç.I965-6- N°2;303-3I3

N°33 FAUVERT R.,BENHAMOU J.P.,LOVERDO A.Les clearances hépatiques Rev.int.hepatol. I958-8- n°7,429-450

N°34 FAUVERT R.Exploration fonctionnelle du foie.N° spécial Rev.Prat. I963-I3- n°I0 bis II53-I240.

N°35 FINK BR. Toxicity of anesthetics. Baltimore,Williams & Wilkins Co;I968,I59àI75

N°36 FORSTER E.,MOLE L.,MEYER R.,SCHNOEBELEN R.Etude de 24 transfusions massives.Mém.acad.chir.I958;-84-865-870

N°37 FRANK E.,FRANK H.,JACOB S.,FINE J.Hepatic blood flow in experimental hemoragic shoc. Amer.J.Physiol.I962;-202-7-II

N°38 FRIEDMAN E.,FRANK H.,FINE J. Portal circulation in in experimental hemorragic shock;in vivo roentgen ray studies.Ann.surg.I95I-I34-70-79

N°39 GADJOS A. Données récentes sur la biosynthèse normale et pathologique des pigments biliaires-Presse med.I966,-74-n°4I,2099-2I04,et n°42,2I55-2I60.

N°40 GARDIOL D.Lesions hépatiques préoperatoires,et ictére post opératoire.Path.microbiol.I963-26-n°3,369-373

N°4I GATTIKER R.-Cholostase intra hépatique post opératoire bénigne.Anaesthesist,I966,-I5-,N°I0,339-340

N°42 GELLER W.,TAGNON H.J.-Liver dysfunction following abdomina operations:significance of postoperative hyperbilirubinemia.-Arch.int.med.I950;-86-,908-9I6.

N°43 GINGRICH T.F.,VIRTUE R.W-Lésion hépatique post operatoire; l'anesthésie est-elle en cause? Surgery,I965-57-n°2,24I-243.

N°44 GRAMER P.F;-Hepatitis after repeated exposure to Halothane. Ann.int.med.-65-753-757,I966.

N°45 GROOTE J.,VANDENBROUKE J.- Hépatite necrotique médicamenteuse Acta gastro enterol .Belg.I966,XXIV,n°4,393-4I6.

N°46 HAZARD R.,CHEYMOL J.,BOISSIER J.R.,LEVY J.,LECHAT P. Manuel de pharmacologie,p.53;Masson ed. I968

N°47 HERBERT.R.,SPECHT N.W.-Nécrose hépatique après anesthésie. Arch.of Int.med.,I965,-II5-n°3,266-272.

N°48 HERFARTH C.,KORNER K.-Problème de l'ictère post-opératoire . Chirurg. I965-36n°7,3I3-3I6.

N°49 HERFARTH C.,KORNER K. Contribution au problème de l'ictère post opératoire.Chirurg.I964-35-n°5,206-208.

N°50 JAVITT W.B. Clinical and experimental aspects of sulfo-bromophtalein and related compounds;in POPPER H."progress in liver diseases",vol 3,II0-II7.Grune & straton ed. New york,I970

N°5I JOHNSTONE M.-Lésions hépatiques chez les malades chirurgicaux.Revue critique.Anaesthesist,I964,-I3-n° 9,283-289.

N°52 KANTROWITZ P.A.,JONES W.A.,GREEBERGER R.J.,ISSELBACHER K.J. Hyperbilirubinémie post opératoire simulant un ictère par obstruction.New England j.med.I967,-276-n°II,59I-598.

N° 53 KAPANDJI A.I. Les ictères post-opératoires précoces.Thèse Paris,I960,N°442,2I6 pages.

N°54 KEERI-SZANTO M.,LAFLEUR F.-Complications hépatiques post-anesthésiques dans un hôpital général.Etude statistique. Canadian anesth.Soc.J.,I963-I0-n°6,53I-538.

N°55 KONIG.G.,PLIEESS G;SCHILLING K.-Lésions des cellules hépatiques en chirurgie.-Bruns'Beitr.Klin.Chir,I967 -2I4-n°4,465-480.

N°56 LAFLEUR F.-Complications hépatiques post-anesthésiques. Union Med.Canada,I965-94,n°I0;I34I-I342.

N°57 LAMOTTE M.,TRICOIRE J.-Les insuffisances hépatiques. Monographies med.scient.I964-I6-n°III.

N°58 LEMONNIER F.JULIEN CL,VALLERON A.,CHEVREL B.,CAROLI J. Valeur pratique des differents modes d'expression des pentes d'épuration de la B.S.P.-Rev.med.chir.mal.Foie. I969,-44-n°2,85-88.

N°59 LESTER R.-Les causes de l'ictère post opératoire.Am.J.Surg. I968-II6- n°3;342-345

N°60 LEVI AJ.,GATMAITAN,ARIAS IM,Two hepatic cytoplasmic protein fractions,and their role in the hepatic uptake of bilirubine,B.S.P. and others anions.J.Clin.Invest.I969,-48-2I56.

N°6I LEVRAT M.,PHELIP E.Les ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs.-Arch.franç.mal.ap.dig.I969;-58-n°I2,78I-796

N°62 LEVRAT M.,PHELIP E.-Les ictères post-opératoires précoces en apparence primitifs(produits par l'insuffisance hépatique que crée le choc opératoire)-Acta gastro-ent.Belg. I970 -33- n°I0,698-704

N°63 LILLEHEI R.C.-Le choc;Concours médical,I966,-22-,387I,3880.

N°64 LITTLE D.M.jr.,WETSTONE H.J. L'anesthésie et le foie.Anesthesiology,I964-25-n°6,part I,8I5-853

N°65 MACLAGAN N.F.-Dysfonctionnement hépatique aigu en chirurgie.Brit.J.Surg.I967-54- n° spécial, 493-496.

N°66 MACKAY P.Anesthésie et fonction hépatique. Med.J.Australia I968,-55-I-,n°2,68-7I

N° 67 MANDEMA E.,FRAITURE H.,NIEWEG H.,ARENDS A.-Famillial chronic idiopathic jaundice (Dubin-Sprintz disease),with a note on B.S.P metabolism in this disease.-Am.J/Med.I960. -28-n°I,42-50.

N°68 MONNIER P.-La fonction hépatique au cours de la maladie opératoire.Ses variations selon le mode d'anesthésie. Etude chez 25 malades.Ann.anesth.franç.I963.-4- n°4,427-43I.

N°69 MORRIS L.F.,FELDMAN S.A.-Influence of hypercabia and hypotension upon liver damage following halothane anesthesia. Anesthesia .I963,-I8- 32-40.

N°70 MULLER W.,SMITH L.-Hepatic circulatory changes following endotoxin shock in the dog.AM;J.Physiol.I963-204-64I-644.

N°7I OTTENI J.C.-Les ictères post-opératoires. livrets du médecin.N°7.I969,4I3-423.

N°72 PARAF A.,RAUTUREAU J.,BENABADJI A.Les ictères microbiens. Sem.hôp.Paris,I967,-I9- I256-I270.

N°73 PAVEL I.,CAMPEANU S.-Les ictères dus aux mécanismes fonctionnels. Rev.int.hep.I966-I6-n°8,I429-I444.

N°74 PENN I.,TOMIN R.,SEGEL A.,SIMEONE F.-The portal and hépatic veinous system in shock:an angiographic and manometric studie in the dog.Ann.Surg.I963-I58- 672-684

N°75 PEREZ V.-Ictères post-opératoires.Prensa Med.argent,I967, -54-,N°28,I455-I459

N°76 PHELIP E.Les ictères post opératoires précoces en apparence primitifs.Thèse médecine Lyon I968.

?77 PILCHLMAYR R.,PILCHLMAYR I.,STICH W. Le diagnostic differentiel de l' ictère post-operatoire.-Munch.med.wschr,I963,-I05-,n°I7,907-9II. (résumé français)

?78 POILLEUX F.,KAPANDJI A.-Les ictères chirurgicaux post-opératoires précoces.-Act.Hépato-gastro-enterol. de l'hôtel Dieu;Les ictères.I962. I57-I7I.

?79 POILLEUX F.,KAPANDJI A.-Les ictères post-opératoires précoces.Expansion scient.franç.,édit.,Paris I96I

?80 POPPER H.-Drug induced hepatic injury.Ann.intern med.I959-5I-,I230-I252

?8I REICHMANN J.,WOLHGEMUTH B.Lésions hépatiques post-opératoires;étiologie, nosologie et anatomopathologie.-Bruns'Beitr.Klin.chir.,I964,-208-,n°2, I44-I6I.(résumé français)

?82 ROTOR A.B.,MANAHAM L.,FLORENTIN A.-Familial non hemolytic jaundice with direct Van Den Bergh reaction.Acta med.Philippina,I948,-5-,32.

?83 SANDERSON R.G.-Jaundice following open heart surgery. Ann.of Surgery.I967 -I65-,2I7-224.

?84 SCHAFFER H.Le syndrome hépato-renal dans le cadre du traitement chirurgical. -MUnch.med.Wschr.I969,-III-,n°22,I249-I25I.

?85 SCHATTENFROTH C.,DAU W.,SEEGER E.,SEEGER H.-Ictères post-opératoires. Bruns'Beitr.Klin.Chir,I968,-216-n°4,289-301.(résumé français).

?86 SCHALM L.-Pathogénie de certains ictères bénins post-opératoires:syndrome de surcharge bilirubinémique.Lyon chir.I965,-6I- n°6.851-853.

?87 SCHMID M.,HEFTI.ML.,GATTIKER L.,KISTLER HJ.,SEENING A.-Cholostase intra hépatique post-opératoire bénigne.-New England J.med.I965,-273-N°II,545-550.

?88 SCHRIEFERS K.H.,WENN B.-Ictères après interventions chirurgicales.Deutsche med.Wschr.I967,n°12 -92-,540-545.

?89 SHERLOCK S.-The liver in circulatory failure.-In diseases of the liver and biliary system.Ch.C.Thomas Ed.,Springfield,U.S.A,I956.

°90 SHOEMAKER W.C..,SZANTO P.B.,FITCH L.B.,BRILL N.R.-Hépatic physiologic and morphologic alterations in hemorragic shock.-Surg.gyn.and Obst.,I964. -II8,828-836.

° 9I STOECKEL H.,WALTER S.J.,VOLL J.-Rôle de la transfusion dans l'origine de l'ictère post-opératoire.-Langenbecks Arch.Klin.chir.(rapports de congrès) I965,-3I3 -III-II4.

° 92 STRASBERG S.M.,SILVER M.D.-Ictère hépatogène post-opératoire.Surg.Gynec.Obstet. I97I-132-n°1.8I-86.

°93 TALFANT-PROPERTIES AND COMPOSITION OF THE BILE PIGMENT giving the direct diazo-reaction.Nature,I956-I78-,n°4527,p.312.

°94 SUNZEL H.,ZETTER GREN L.-Histological liver lesions developping during abdominal operations:a studie of their aetiologie and pathogenesis in 69 cases of partial gastrectomy.-Gastroenterologia,I966-I05-45-55.

°95 TEMPLE R.L.,COTE R.A.,GORENS S.W.-Necrose hépatique massive après anesthésie générale.-Anesthesia A.Analg.I962,-41-n°5,586-592.

°96 THENHUNEN R.,MARVER H.S.,SCHMID R.-Enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomial heme-oxygenase.-Proc.nat.acad.sc; I968,-6I-,748-755.

°97 TISDALE W.A.,KLATSKIN G.,KINSELLA E.D.-Significance of direct reacting fraction of bilirubin in hemolytic jaundice.-Am.J.Med. I959-26-2I4-227.

°98 TOULET J.,ALBOT G. -L'épreuve de l'épuration sanguine de la B.S.P. Problèmes d'interpretation,et modalités complementaires d'expression des resultats.-Arch.mal.app.dig. I966,-55-n°II.9I9-I0I4.

°99 TOULET J.,ALBOT G.,LUNEL J.,DAUVEZAC J.F.-Etude correlative des clearances de la B.S.P. à l'aide du diagramme KI-K2.Rev.intern. Hepatol.I968,-I8- n°4;533-536.

VU LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Pr J. DUBRISAY

VU LE DOYEN DE LA FACULTÉ

H. JEROME

Vu le Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET